Bundesinstitut für Risikobewertung

Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

2., ergänzte Auflage

Impressum

BfR Wissenschaft

S. Klenow, K.P. Latté, U. Wegewitz,
B. Dusemund, A. Pöting, M. Schauzu, R. Schumann, O.Lindtner,
K.E. Appel, R. Großklaus, A. Lampen

Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen
2., ergänzte Auflage

Bundesinstitut für Risikobewertung
Abteilung Risikokommunikation
Fachgruppe Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Max-Dohrn-Str. 8–10
10589 Berlin

Berlin 2013 (BfR-Wissenschaft 12/2013)
348 Seiten, 2 Abbildungen, 59 Tabellen
€ 15,-

Druck: Umschlag, Inhalt und buchbinderische Verarbeitung
BfR-Hausdruckerei

ISBN 978-3-943963-08-3
ISSN 1614-3795 (Print), 1614-3841 (Internet)
Download als kostenfreies PDF unter www.bfr.bund.de

Inhalt

Teil A – Allgemeiner Teil **7**

1.1 EFSA-Leitlinie für die Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln **8**
1.2 Der Markt für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln in Europa **9**
1.3 Aktivitäten in Deutschland **10**
1.3.1 Stoffliste des Bundes und der Länder – Empfehlungen zur Einstufung und Beurteilung von Pflanzen und Pflanzenteilen 10
1.3.2 Anwendung der EFSA-Leitlinie zur gesundheitlichen Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen für eine Verwendung in Lebensmitteln 11
1.3.3 Erfassung und Prüfung der Informationen auf Level A in Anlehnung an die EFSA-Leitlinie 13
1.3.4 Risikobewertung auf Level A gemäß EFSA-Leitlinie 15
1.3.5 Anwendung der Anreicherungsverordnung 16
1.4 Literatur **16**

Teil B – Spezieller Teil **19**

1 *Lycium barbarum* L. (Gojibeeren) **19**
1.1 Ergebnis **19**
1.2 Stellungnahme **20**
1.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen **35**
1.4 Referenzen **36**

2 *Artemisia absinthium* (Wermut) **41**
2.1 Ergebnis **41**
2.2 Stellungnahme **41**
2.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen **62**
2.4 Referenzen **62**

3 *Rhodiola rosea* (L.) SCOP. (Rosenwurz) **67**
3.1 Ergebnis **67**
3.2 Stellungnahme **67**
3.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen **84**
3.4 Referenzen **84**

4 *Potentilla erecta* (L.) RÄUSCHEL (Tormentillwurzeln/Tormentillae rhizoma) **91**
4.1 Ergebnis **91**
4.2 Begründung im Einzelnen **91**
4.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen **104**
4.4 Referenzen **104**

5 *Withania somnifera* (Schlafbeere) **111**
5.1 Ergebnis **111**

	5.2	Stellungnahme	111
	5.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	123
	5.4	Referenzen	123
6	*Galega officinalis* L. (Geißraute)		129
	6.1	Ergebnis	129
	6.2	Stellungnahme	129
	6.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	134
	6.4	Referenzen	134
7	*Pueraria lobata* (Willdenow) Ohwi (Kudzuwurzel)		137
	7.1	Ergebnis	137
	7.2	Stellungnahme	139
	7.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	154
	7.4	Referenzen	155
8	*Tribulus terrestris* L. (Erdstachelnuss)		161
	8.1	Ergebnis	161
	8.2	Stellungnahme	162
	8.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	182
	8.4	Referenzen	182
9	*Pausinystalia yohimbe* L. (Yohimbe)		189
	9.1	Ergebnis	189
	9.2	Stellungnahme	189
	9.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	198
	9.4	Referenzen	199
10	*Catha edulis* (VAHL) FORSK. ex ENDL. (Khat)		203
	10.1	Ergebnis	203
	10.2	Stellungnahme	203
	10.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	223
	10.4	Referenzen	223
11	*Aristolochia* spp. (*Aristolochia*-Arten)		229
	11.1	Ergebnis	229
	11.2	Stellungnahme	229
	11.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	239
	11.4	Referenzen	239
12	*Aconitum* spp. (Eisenhut-Arten)		243
	12.1	Ergebnis	243
	12.2	Stellungnahme	243
	12.3	Handlungsrahmen/Maßnahmen	249
	12.4	Referenzen	249

13 *Digitalis* spp. (Fingerhut-Arten) 251

13.1 Ergebnis 251
13.2 Stellungnahme 251
13.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 259
13.4 Referenzen 259

14 *Ephedra* spp. (Meerträubel-Arten) 261

14.1 Ergebnis 261
14.2 Stellungnahme 261
14.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 276
14.4 Referenzen 276

15 *Datura* L. und *Brugmansia* L. (*Datura*- und *Brugmansia*-Arten) 281

15.1 Ergebnis 281
15.2 Stellungnahme 281
15.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 295
15.4 Referenzen 295

16 *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott (Wurmfarn) 301

16.1 Ergebnis 301
16.2 Stellungnahme 301
16.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 306
16.4 Referenzen 306

17 *Salvia divinorum* Epling & Jativa (Aztekensalbei) 309

17.1 Ergebnis 309
17.2 Stellungnahme 309
17.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 317
17.4 Referenzen 317

18 *Rauvolfia serpentina* (L.) BENTH. ex KURZ (Schlangenwurzel) 323

18.1 Ergebnis 323
18.2 Stellungnahme 323
18.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen 333
18.4 Referenzen 334

19 Abbildungsverzeichnis 337

20 Tabellenverzeichnis 339

Teil A – Allgemeiner Teil

Pflanzen und Zubereitungen aus Pflanzen sind ein wesentlicher Bestandteil der menschlichen Ernährung. Die große Auswahl pflanzlicher Lebensmittel trägt zur Vielfalt unserer Nahrung bei. Die Menschen haben gelernt, wie man bestimmte Pflanzen so zubereitet, dass man unerwünschte Wirkungen vermeidet, und welche Pflanzenteile essbar bzw. welche giftig sind. In den letzten Jahren und Jahrzehnten kamen aber auch neue Pflanzen als Lebensmittel auf den Markt oder alte Kulturpflanzen wurden neu entdeckt. Neue Zubereitungen (wie z.B. industriell hergestellte Extrakte) oder Darreichungsformen (z.B. als Kapseln) bekannter oder weniger bekannter Pflanzen drängten zunehmend auf den Markt, weil diesen Produkten besondere Wirkungen zugesprochen werden. Diese Wirkungen werden häufig mit dem Gehalt an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen begründet. Zu diesen gehören beispielweise Polyphenole (z.B. Flavonoide) und Carotinoide. In Abhängigkeit von der Menge und den Begleitstoffen in Extrakten und Zubereitungen können diese Stoffe auch toxisch wirken.

Es ist unbestritten, dass eine Ernährung, die reich an Gemüse und Obst ist, die Gesunderhaltung fördert. Welche Inhaltsstoffe hierfür verantwortlich sind, wird seit Langem erforscht, ist aber nach wie vor nicht vollständig bekannt. Auch pflanzliche Extrakte werden auf Basis entsprechender wissenschaftlicher Hypothesen vermarktet, obwohl deren Wirkung oft nur ungenügend geklärt ist. Die Frage, ob sich durch relativ unbekannte Pflanzen oder neue Zubereitungen Risiken für die Gesundheit der Konsumenten ergeben, bleibt oft unbeantwortet.

Nach dem europäischen Lebensmittelrecht[1] müssen Lebensmittel sicher sein, d.h., sie dürfen der Gesundheit nicht schaden. Die Verantwortung hierfür trägt zunächst der Hersteller. Kontrolliert wird die Sicherheit von Lebensmitteln im Rahmen der geltenden lebensmittelrechtlichen Vorschriften von den Behörden der Lebensmittelüberwachung. Ein Zulassungsverfahren wie bei Arzneimitteln gibt es nicht. Das bedeutet, dass in vielen Fällen Pflanzen bzw. pflanzliche Zubereitungen vor ihrer Vermarktung als Lebensmittel nicht ausreichend auf ihre Unbedenklichkeit geprüft sind. Eine Ausnahme stellen die sogenannten Neuartigen Lebensmittel (Novel Food) und Lebens- und Futtermittel aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) dar, die beide einem Zulassungsverfahren und damit einer behördlichen gesundheitlichen Bewertung unterliegen.

Aufgrund der Vielfalt an pflanzlichen Produkten ist es für die Lebensmittelüberwachung kaum möglich, die Spreu vom Weizen zu trennen. Für die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen in Nahrungsergänzungsmitteln gibt es in der Nahrungsergänzungsmittel-Richtlinie[2] eine Positivliste, d.h. eine Liste, in der alle Stoffe aufgeführt sind, die verwendet werden dürfen. Im Gegensatz dazu ist die Verwendung von Pflanzen in Lebensmitteln im Europäischen Wirtschaftsraum nicht einheitlich (d.h. nicht harmonisiert). Mit der Nahrungsergänzungsmittel-Richtlinie war die Europäische Kommission aufgefordert, bis zum 12.07.2007 einen Bericht über die Zweckmäßigkeit spezieller Vorschriften für andere Stoffe mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung, wie z.B. Positivlisten für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen, zu erstellen. Die Europäische Kommission stellte zunächst fest, dass auf der Ebene der wissenschaftlichen Informationen zwischen Stoffen pflanzlichen Ursprungs und anderen Kategorien von Stoffen, wie z.B. Aminosäuren oder Probiotika, unterschieden werden muss (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2008). Die Europäische Kommission verwies auf methodische Arbeiten zur Bewertung von Stoffen pflanzlichen Ursprungs, die von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und dem Europarat[3] erstellt wurden, und vertrat die Ansicht, dass diese Arbeiten den Mitgliedstaaten neuartige Instrumente zur Verfügung stellen, mit deren Hilfe die Konsensfindung vereinfacht

[1] VO (EG) Nr. 178/2002, die sogenannte „Basisverordnung“
[2] RL 2002/46/EG
[3] Der Leitfaden des Europarates bezieht sich nicht auf einzelne Pflanzen, sondern auf die Anforderungen an ein fertiges Produkt (NEM), welches Pflanzen enthält. Drei Punkte müssen berücksichtigt werden: Sicherheit und Qualität der Produkte sowie die Transparenz der Informationen (Council of Europe, 2005).

wird. Die Europäische Kommission kam zu dem Schluss, dass spezifische Vorschriften für andere Stoffe als Vitamine und Mineralstoffe nicht gerechtfertigt sind. Sie hat zudem Zweifel an der Durchführbarkeit der Einrichtung einer Positivliste für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen, für die aus Sicht der Europäischen Kommission sonst keinerlei Notwendigkeit besteht. Zum einen ist die Verwendung anderer Stoffe in den Mitgliedstaaten mit äußerst unterschiedlichen Konsumgewohnheiten verbunden (Durchführbarkeit). Zum anderen ist die Europäische Kommission der Ansicht, dass die vorhandenen Instrumente, insbesondere die sogenannte Anreicherungsverordnung[4], geeignete Verfahren einer allmählichen Harmonisierung bieten (Notwendigkeit). Die Europäische Kommission weist zudem ausdrücklich auf das in Artikel 8 der Anreicherungsverordnung genannte Verfahren hin: Im Falle unzureichender wissenschaftlicher Informationen kann ein Stoff während eines festgelegten Zeitraums unter Überwachung gestellt werden. Dieses Verfahren ist insbesondere im Falle von Pflanzen und Pflanzenauszügen geeignet, für die ausreichende und sachgerechte Daten nicht immer verfügbar sind (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2008).

Das genannte Verfahren nach Artikel 8 der Anreicherungsverordnung findet Anwendung, wenn Pflanzen oder pflanzliche Zubereitungen in Lebensmitteln in einer Weise verwendet werden, dass die verzehrten Mengen deutlich über denen einer ausgewogenen und abwechslungsreichen Ernährung liegen. Dieser Artikel findet ferner Anwendung, wenn Pflanzen oder pflanzliche Zubereitungen ein potentielles Risiko für den Verbraucher bergen.

In diesen Fällen kann die Europäische Kommission auf eigene Initiative oder anhand der von den Mitgliedstaaten übermittelten Informationen ein Verfahren einleiten. Dazu ist eine Bewertung der vorliegenden Informationen durch die EFSA notwendig. Falls erforderlich, kann die Europäische Kommission dann beschließen, dass der Stoff oder die Zutat in Anhang III der Verordnung aufgenommen wird. Dieser Anhang enthält drei Listen für Stoffe,

- deren Verwendung in Lebensmitteln verboten ist (Liste A),
- deren Verwendung in Lebensmitteln nur unter definierten Bedingungen erlaubt ist (Liste B) und
- deren Verwendung möglicherweise ein Risiko birgt, aber noch wissenschaftliche Unsicherheit besteht (Liste C).

Bestehen keine spezifischen Gemeinschaftsvorschriften über ein Verbot oder eine Beschränkung der Verwendung von unter diese Verordnung oder andere spezifische Gemeinschaftsvorschriften fallenden Stoffe oder Zutaten[5], so können einschlägige einzelstaatliche Vorschriften angewendet werden (Erwägungsgrund 2 der Anreicherungsverordnung).

1.1 EFSA-Leitlinie für die Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln

Von der EFSA wurde 2009 eine Leitlinie für die Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln veröffentlicht, die ein geeignetes Instrument für die Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen auch in anderen Lebensmitteln bzw. in Futtermitteln darstellt (EFSA, 2009). Ziel der EFSA-Leitlinie ist die Förderung der Harmonisierung der wissenschaftlichen Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen. Sie leistet so indirekt auch einen Beitrag zur Vermeidung unerwünschter Substanzen pflanzlichen Ursprungs in Lebensmitteln (Silano, 2009; Speijers et al., 2010). Die Leitlinie enthält Angaben zu den erforderlichen Daten, die für die Risikobewertung notwendig sind, sowie einen wissenschaftlich basierten Rahmen für die Bewertung und Kriterien für die Priorisierung von Pflanzen für die Risikobewertung. Ergänzend wurde ein Kompendium mit

[4] VO (EG) Nr.1925/2006
[5] die andere Stoffe als Vitamine oder Mineralstoffe enthalten

über 1.000 Gattungen, Arten und Varietäten, welche natürlich vorkommende und für die menschliche Gesundheit bedenkliche Substanzen (z.B. toxische, suchterzeugende oder psychotrope) enthalten, veröffentlicht. Diese Auflistung soll die Aufmerksamkeit der Behörden und Lebensmittelunternehmer auf potentiell problematische Pflanzen lenken. Allerdings trifft die Listung einer Pflanze im Kompendium allein noch keine Aussage darüber, ob die Pflanze für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln geeignet ist oder nicht.

1.2 Der Markt für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen in Nahrungsergänzungsmitteln in Europa

Der Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Europa ist durch eine hohe Heterogenität gekennzeichnet. Er ist sowohl bezüglich der verwendeten Stoffe als auch zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten extrem diversifiziert. In manchen Ländern ist die Verwendung bestimmter Stoffe traditionell ausgeprägt, während sie in anderen Mitgliedstaaten praktisch nicht vorkommen (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2008).

Der Markt für Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen in Lebensmitteln ist in Europa nicht harmonisiert. Mehrheitlich haben Mitgliedstaaten Positiv- oder Negativlisten aufgestellt, die andere Stoffe als Vitamine und Mineralstoffe enthalten, welche in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen bzw. verboten sind (Kommission der Europäischen Gemeinschaften, 2008). Die *Association of the European Self-Medication Industry* (AESGP) berichtete 2007, dass von ca. 1.900 Pflanzenarten einige hundert Arten

1. in einigen Mitgliedstaaten verboten und in anderen Mitgliedstaaten nicht reguliert sind,
2. in einigen Mitgliedstaaten erlaubt, in anderen Mitgliedstaaten verboten und in weiteren Mitgliedstaaten nicht reguliert sind oder
3. in einigen Mitgliedstaaten erlaubt und in anderen Mitgliedstaaten nicht reguliert sind (Silano, 2009).

Der Lebensmittelmarkt mit pflanzlichen Produkten wächst laut Europarat (2005) beträchtlich. Der Europarat hat zwei wesentliche Gründe für diese Entwicklung ausgemacht. Zu den sozioökonomischen Gründen zählen die wachsende Lebenserwartung sowie die bessere Ausbildung und damit ein erhöhtes Verantwortungsgefühl für die eigene Gesunderhaltung. Ein zweiter Grund ist in einer Veränderung des Verhaltens begründet. Es werden zunehmend „natürliche“ Produkte bevorzugt, um ein gewisses Maß an physischer und intellektueller Gesundheit aufrechtzuerhalten (Council of Europe, 2005). Auch die Anzahl an Publikationen zu möglichen gesundheitsfördernden Effekten pflanzlicher Produkte wächst stetig. Mögliche Risiken werden dabei kaum betrachtet. Dementsprechend müssen Anstrengungen unternommen werden, sicherzustellen, dass die Gesundheit der Verbraucher weiterhin nicht beeinträchtig wird (Council of Europe, 2005).

In den letzten Jahren haben sich verschiedene Autoren und Gremien mit der besonderen Problematik der Risikobewertung von Pflanzen in Lebensmitteln beschäftigt (Carratù et al., 2010; Council of Europe, 2005; Fu et al., 2009; Kok et al., 2008; Kroes und Walker, 2004; Rietjens et al., 2008; Schilter et al., 2003; Speijers et al., 2010; van Breemen et al., 2008; Walker, 2004). Die Notwendigkeit, die Sicherheit pflanzlicher Produkte in Lebensmitteln zu bewerten, verdeutlicht Abbildung 1.1. Immerhin 14 % der Pflanzen, welche von der *Association of the European Self-Medication Industry* (AESGP) betrachtet wurden (ca. 260 Pflanzenarten) sind im Kompendium der EFSA gelistet, d.h., sie enthalten potentiell gesundheitsschädliche Stoffe, und finden bereits in einem oder mehreren Mitgliedsstaaten Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln (Silano, 2009).

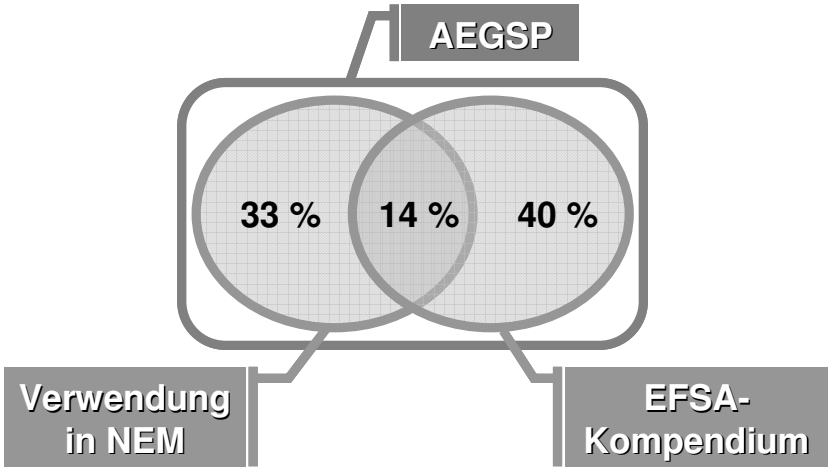


Abbildung 1.1: Übersicht über ca. 1.900 Pflanzenarten, welche von der *Association of the European Self-Medication Industry* (AESGP) betrachtet wurden, den Anteil ihrer Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) und ihre Nennung im EFSA-Kompendium, nach Silano (2009)

1.3 Aktivitäten in Deutschland

1.3.1 Stoffliste des Bundes und der Länder – Empfehlungen zur Einstufung und Beurteilung von Pflanzen und Pflanzenteilen

Von Vertretern des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), der Lebensmittelüberwachungsbehörden der Länder, des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde eine Stoffliste im Rahmen einer Arbeitsgruppe des Arbeitskreises der Lebensmittelsachverständigen der Länder und des BVL (ALS) erarbeitet. Diese Stoffliste enthält über 600 Pflanzen und Pflanzenteile und soll in Zweifelsfällen eine Einstufung und Beurteilung dieser Stoffe, welche als Lebensmittel in Verkehr gebracht oder diesen zugesetzt werden, erleichtern. Die Veröffentlichung der Stoffliste ist für 2013 geplant.

Die Einstufung erfolgte anhand eines Entscheidungsbaums. Dieser erleichtert eine nachvollziehbare, fachlich und rechtlich fundierte Einstufung von Pflanzen und Pflanzenteilen auf Basis der europäischen Lebensmittel- und Arzneimitteldefinitionen sowie der aktuellen Rechtsprechung. Folgende Einstufungen der Pflanzen sind möglich: Lebensmittel und/oder Arzneistoff und/oder traditionelles Arzneimittel oder Novel Food. Eine weitere Einstufung orientiert sich zum Teil am Anhang III der Anreicherungsverordnun. Obwohl diese Einordnung sowohl in der Anreicherungsverordnung als auch in der Stoffliste des Bundes und der Länder in drei Listen (A–C) erfolgen kann, ist deren Bedeutung aber nicht identisch (siehe Tabelle 1.1).

Die vorgenommene Einstufung in der Stoffliste gilt nicht für Zubereitungen, wie z.B. Extrakte, da insbesondere die ernährungsphysiologischen und toxikologischen Eigenschaften von Zubereitungen nicht ohne Weiteres mit dem Ausgangsstoff vergleichbar sind. Daher muss im Einzelfall geprüft werden, ob die Einstufung einer Pflanze bzw. eines Pflanzenteils auch auf die Zubereitung daraus übertragbar ist.

Aus der Stoffliste des Bundes und der Länder wurden Pflanzen aufgrund ihrer starken pharmakologischen Wirkung, einer psychotropen Wirkung oder aufgrund von möglichen Risiken bei der Verwendung als Lebensmittel zur Bewertung ausgewählt. Diese Stoffe wurden vom

BfR gesundheitlich beurteilt und es wurden gegebenenfalls Empfehlungen für die Aufnahme in eine der Listen des Anhangs III der Anreicherungsverordnung ausgesprochen.

Tabelle 1.1: Vergleich der Definitionen der Listen A–C in der Anreicherungsverordnung, Anhang III, und der Stoffliste des Bundes und der Länder

	Anreicherungsverordnung	Stoffliste des Bundes und der Länder
Liste A	Stoffe, deren Verwendung in Lebensmitteln verboten ist, weil eine Verwendung gesundheitsschädlich ist	Stoffe, für die eine Verwendung in Lebensmitteln nicht empfohlen wird (aufgrund bekannter Risiken ist eine Verwendung in Lebensmitteln unabhängig von der Dosierung ausgeschlossen)
Liste B	Stoffe, deren Verwendung in Lebensmitteln nur unter den genannten Bedingungen erlaubt ist, weil die Verwendung sonst gesundheitsschädlich ist	Stoffe, für die eine Beschränkung bei der Verwendung in Lebensmitteln empfohlen wird (aufgrund von Risiken durch Inhaltsstoffe oder durch nachgewiesene pharmakologische Wirkungen)
Liste C	Stoffe, deren Verwendung möglicherweise gesundheitsschädlich ist, jedoch weiterhin wissenschaftliche Unsicherheit besteht	Stoffe, die mangels ausreichender Daten noch nicht abschließend beurteilt werden können (Stoffe, die bisher nur in Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt wurden)

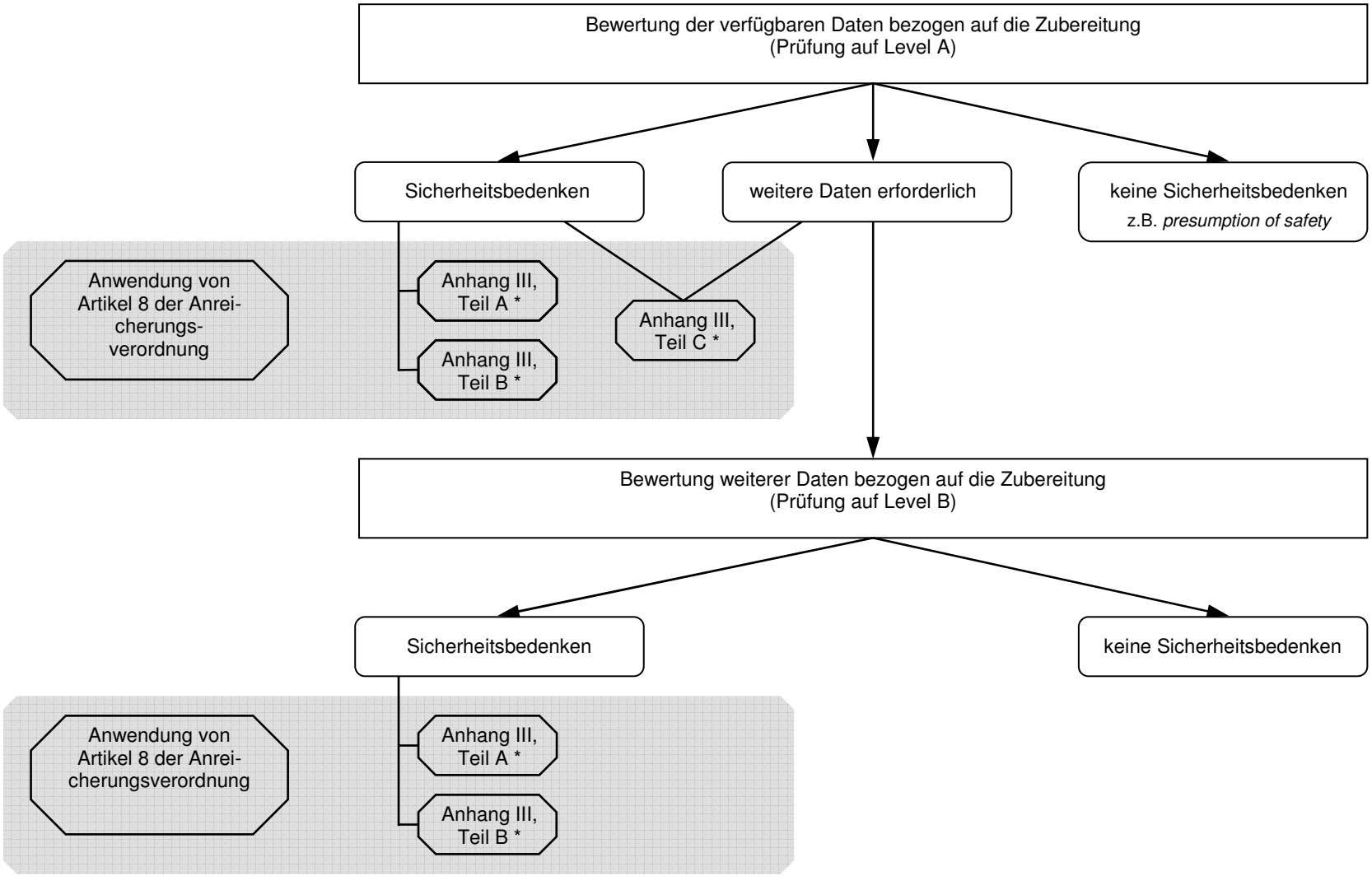
1.3.2 Anwendung der EFSA-Leitlinie zur gesundheitlichen Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen für eine Verwendung in Lebensmitteln

Das Ziel einer Sicherheitsbewertung ist die Aussage, ob die Verwendung einer Pflanze oder pflanzlichen Zubereitung in Lebensmitteln (inklusive Nahrungsergänzungsmitteln) in der beabsichtigten Form, Menge und Verabreichungsdauer basierend auf den vorliegenden Daten sicher ist oder ein gesundheitliches Risiko darstellt.

Die Bewertung sollte sich auf einzelne definierte Pflanzenarten, Pflanzenteile und Zubereitungsformen konzentrieren. Extrapolation von toxikologischen Daten von einer Zubereitung auf eine andere Zubereitung sollte nur dann vorgenommen werden, wenn ausreichend Informationen vorliegen, dass sich die Zubereitungen nicht in ihrer Zusammensetzung unterscheiden.

Als Ergänzung des BfR-Leitfadens für gesundheitliche Bewertungen wird bei der Sicherheitsbewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen die EFSA-Leitlinie hinzugezogen. Diese Leitlinie wurde entwickelt für die Bewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen, welche in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden, sie ist grundsätzlich aber auch anwendbar auf Pflanzen und pflanzliche Zubereitungen in anderen Lebensmitteln. In der EFSA-Leitlinie ist ein zweistufiges Bewertungsverfahren vorgesehen (Abbildung 1.2).

Abbildung 1.2: Zweistufiges Bewertungsverfahren der EFSA und die Anwendbarkeit des Artikels 8 der Anreicherungsverordnung (VO [EG]) 1925/2006)



* der Anreicherungsverordnung

1.3.3 Erfassung und Prüfung der Informationen auf Level A in Anlehnung an die EFSA-Leitlinie

Auf Level A werden zunächst alle für eine Sicherheitsbewertung relevanten und verfügbaren Informationen bewertet, die folgende Themen beinhalten:

I. Identität der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung

- botanischer lateinischer Name der Pflanze (botanische Familie, Gattung, Art inklusive Autor sowie Varietät, wenn zur Identifizierung notwendig)
- Synonyme (andere botanische Namen), gebräuchliche Bezeichnungen
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind (z.B. Wurzel, Blätter, Samen …)
- geographische Herkunft (Kontinent, Land, Region)
- Anbau- und Erntebedingungen (wild oder kultiviert; Gute Landwirtschaftliche Praxis [GLP], Erntezeitpunkt [bezogen auf Jahreszeit als auch Wachstumsphase der Pflanze])
- bei Kulturpflanzen: Herkunft der Samen oder Ableger
- beschriebene Verfälschungen

II. Angewendete Produktionsverfahren

- Informationen über Verarbeitungsmethoden (z.B. Bearbeitung des Rohmaterials, Extraktionsbedingungen, z.B. Extraktionsmittel, weitere Reagenzien, besondere Vorkehrungen bezüglich Licht und Temperatur)
- Standardisierungsverfahren (z.B. nach Europäischer Pharmacopoeia)

III. Chemische Zusammensetzung

Daten über die chemische Zusammensetzung der Pflanze oder pflanzlichen Zubereitung:

- Hauptinhaltsstoffe mit Angabe der chemischen Struktur und CAS-Nummer, Klassifizierung nach chemischer Struktur und Angaben über die Mengen in verschiedenen Pflanzenteilen
- Markerinhaltsstoffe für Qualität, Identität, Produktionsprozesse und/oder biologische Aktivität
- Inhaltsstoffe, die durch ihre chemischen, pharmakologischen oder toxikologischen Eigenschaften für die Bewertung relevant sind
- Inhaltsstoffe, die Betäubungsmittel oder psychotrope Stoffe im Sinne des Einheitsübereinkommens der Vereinten Nationen über Suchtstoffe, 1961, und des Übereinkommens der Vereinten Nationen über psychotrope Stoffe, 1971, sind

Für die Risikobewertung von Pflanzen, die verboten werden sollten (Liste A), ist die Angabe sicherheitsrelevanter Inhaltsstoffe ausreichend. Für alle anderen Bewertungen (Liste B und C sowie Lebensmittel ohne Beschränkung) sollten alle verfügbaren Informationen dargestellt werden.

IV. Spezifikation

- Spezifikation der Pflanze oder der pflanzlichen Zubereitung, z.B. anhand von Grenzwerten für unerwünschte bzw. toxisch wirksame Stoffe, pharmakologisch aktive Komponenten oder Verunreinigungen
- Verfälschungen mit Angaben zu analytischen Verfahren zur Identifikation

V. Stabilität der verwendeten Pflanze und der pflanzlichen Zubereitungen

Angaben über möglichen Abbau (z.B. durch Licht, Hitze oder Oxidationsprozesse) und empfohlene Lagerbedingungen

VI. Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Angaben zur Verwendung als allgemeines Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel unter Beachtung von möglichen Zielgruppen. Angaben sollten auch über die Dauer und Menge der Verwendung gemacht werden.

VII. Andere Verwendungszwecke

Verwendung als Arzneimittel oder Droge mit Angaben über die Dauer und Menge der Verwendung

VIII. Bewertungen und Einstufungen durch andere Gremien

Zusammenfassende Darstellung bestehender Bewertungen und Einstufungen von nationalen und internationalen Behörden und Institutionen bzw. von entsprechenden Monographien

IX. Expositionsdaten und -abschätzung[6]

- Bekannte oder geschätzte Verzehrsmenge der Pflanze bzw. pflanzlichen Zubereitung (maximale und durchschnittliche tägliche Aufnahme) einschließlich Aufnahmemengen in Einzelfällen, Häufigkeit und Dauer des Verzehrs mit eindeutiger Unterscheidung zwischen Pflanze und verschiedenen Zubereitungen dieser Pflanze bei der Expositionsabschätzung
- Gesamtaufnahme der relevanten Inhaltsstoffe durch den Verzehr der Pflanze bzw. pflanzlichen Zubereitung unter Berücksichtigung einer möglichen zusätzlichen/kombinierten Aufnahme über verschiedene Lebensmittel/-zubereitungen, Nahrungsergänzungsmittel und/oder pflanzliche Arzneimittel
- Art und Weise des Verzehrs (z.B. auf nüchternen Magen)
- Angaben zur historischen Exposition, traditionelle Nutzung der Pflanze z.B. als Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel und/oder Arznei (Verzehrsmengen, Verzehrshäufigkeit, Produktzusammensetzung)

X. Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

- Untersuchungen zur Toxizität und zur Toxikokinetik sollten nach international akzeptierten Protokollen und den Grundsätzen der guten Laborpraxis durchgeführt worden sein. Die Daten sollten sowohl für Pflanzen bzw. pflanzliche Zubereitung als auch für relevante Wirkstoffe angegeben werden. Toxikologische oder epidemiologische Kenngrößen (z.B. NOEL: no observed effect level, NOAEL: no observed adverse effect level, LO[A]EL: lowest observed [adverse] effect level) sind anzuführen.

[6] Der Leitfaden zur Expositionsabschätzung des BfR ist zu beachten.
http://wwwi.bfr.bund.de/intranet/cms/media.php/401/leitfaden_zur_expositionsschaetzung.pdf

- Wirkungen und Untersuchungen beim Menschen (klinische Studien, epidemiologische Studien, Fallberichte):
  - Beschreibung der physiologischen, pharmakologischen, toxikologischen Wirkungen (unerwünschte Wirkungen bzw. Nebenwirkungen bei Pharmaka)
  - Toxikokinetik der Wirkstoffe (Freisetzung, Absorption, Verteilung, Metabolismus, Elimination)
  - Interaktionen mit anderen Stoffen (Lebensmittel, Arzneimittel)
  - Identifikation von potentiell gefährdeten Subpopulationen
- tierexperimentelle Studien, um die Gefahren zu identifizieren und zu charakterisieren
- *In-vitro*-Daten
- Matrixeffekte (welcher Art und wie beeinflussen sie die Wirkung)
- Für Substanzen mit einem Abhängigkeitspotential ist eine Dosis-Wirkungs-Betrachtung nicht notwendig

XI. Risikocharakterisierung

Risiken werden abgeschätzt und beschrieben, z.B. durch Ermittlung von MOS (margin of safety) oder MOE (margin of exposure), ADI/TDI (acceptable/tolerable daily intake), TTC (threshold of toxicological concern).

Toxikologische Kenngrößen zur Dosis-Wirkungs-Beziehung werden mit den ermittelten Expositionsdaten ins Verhältnis gesetzt.

Höhere Risiken für besonders empfindliche Gruppen (z.B. Kinder, Schwangere, Stillende) werden berücksichtigt.

Die Qualität der zur Verfügung stehenden Daten und Unsicherheiten wird beurteilt.

1.3.4 Risikobewertung auf Level A gemäß EFSA-Leitlinie

Auf Level A wird auf dieser Datengrundlage eine Bewertung vorgenommen. Bei unvollständiger Datenlage ist zu prüfen, ob die sog. *presumption of safety* angewendet werden kann, d.h. ohne weitere Untersuchungen die Sicherheit der Pflanze, des Pflanzenteils oder der pflanzlichen Zubereitung angenommen werden kann. Dies kann jedoch nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn die Pflanze, das Pflanzenteil bzw. die pflanzliche Zubereitung bereits seit vielen Jahren in großen Bevölkerungsgruppen in bekannten Mengen verzehrt worden ist, ohne dass unerwünschte Wirkungen aufgetreten sind und außerdem die erwartete Aufnahmemenge im Bereich der historisch belegten Menge liegt. Es dürfen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des historischen und jetzigen Chemotyps der Pflanze bzw. der stofflichen Zusammensetzung der pflanzlichen Zubereitung vorhanden sein. Für eine Pflanze, ein Pflanzenteil oder eine pflanzliche Zubereitung mit toxischen, suchterzeugenden, psychotropen oder sonst bedenklichen Inhaltsstoffen kann die *presumption of safety* ferner nur angewendet werden, wenn eindeutig belegt ist, dass diese unerwünschten Inhaltsstoffe im zu bewertenden Pflanzenteil bzw. im Ausgangsmaterial für die zu bewertende pflanzliche Zubereitung entweder fehlen oder diese Inhaltsstoffe während der Aufarbeitung zumindest entscheidend reduziert, wenn nicht entfernt oder inaktiviert werden.

Die Bewertung kann zu drei Schlussfolgerungen bezüglich der Sicherheit führen:

1. Anhand der verfügbaren Daten ergeben sich Sicherheitsbedenken für die Anwendung der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung als Lebensmittel.
2. Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um die Sicherheit zu bewerten, d.h., dass eine abschließende Bewertung (auf Level B) erst nach Vorliegen weiterer toxikologischer Daten möglich ist.
3. Es bestehen keine Sicherheitsbedenken, sodass die Pflanze bzw. pflanzliche Zubereitung als Lebensmittel verkehrsfähig ist.

1.3.5 Anwendung der Anreicherungsverordnung

Die Anreicherungsverordnung regelt in Artikel 8 den Zusatz bestimmter anderer Stoffe zu Lebensmitteln. Dabei ist „anderer Stoff“ in Artikel 2, Absatz 2 als „anderer Stoff als ein Vitamin oder ein Mineralstoff, der eine ernährungsbezogene oder eine physiologische Wirkung hat“, definiert. Artikel 8 kommt zur Anwendung, wenn ein solcher Stoff in einer Menge verwendet wird, welche weit über den unter normalen Bedingungen anzunehmenden Mengen liegt und deshalb ein potentielles Risiko für den Verbraucher bergen könnte. Dieser Artikel kommt ebenfalls zur Anwendung, wenn ein Stoff auch unabhängig von einem übermäßigen Verzehr ein potentielles Risiko birgt.

Stellt sich nach einer Bewertung auf Level A gemäß der EFSA-Leitlinie heraus, dass es für eine Verwendung der Pflanze oder pflanzlichen Zubereitung Sicherheitsbedenken gibt, wird die Aufnahme des Stoffes in Anhang III Teil A oder Teil B empfohlen.

- **Teil A** ist Stoffen vorbehalten, deren Zusatz zu Lebensmitteln oder deren Verwendung bei der Herstellung von Lebensmitteln verboten ist.
- Stoffe, die in **Teil B** aufgenommen wurden, dürfen nur unter den dort genannten Bedingungen verwendet werden.

Ergibt die Bewertung des Stoffes, dass ein Gesundheitsrisiko zumindest wahrscheinlich, wenn auch noch nicht sicher nachweisbar ist („wissenschaftliche Unsicherheit“), wird die Aufnahme des Stoffes in **Teil C** des Anhangs III vorgeschlagen. Spätestens nach vier Jahren wird erneut und abschließend über die Zuordnung des Stoffes zu den Listen A oder B des Anhangs III entschieden bzw. bei Fehlen von Sicherheitsbedenken die Verkehrsfähigkeit festgestellt.

1.4 Literatur

Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit, ABl. L 31 vom 01.02.2002, S. 1.

Richtlinie 2002/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Nahrungsergänzungsmittel, ABl. L 94 vom 01.04.2006, S. 32.

Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln, L 404 vom 30.12.2006, S. 26.

The Use of Substances with Nutritional or Physiological Effect other than Vitamins and Minerals in Food Supplements (2007). Nr. SANCO/2006E4/018. erstellt durch European Advisory Service (EAS) für DG SANCO, Europäische Kommission.

Carratù B, Federici E, Gallo FR, Geraci A, Guidotti M, Multari G, Giovanna Palazzino G, Sanzini E (2010). Plants and parts of plants used in food supplements: an approach to their safety assessment. Ann Ist Super Sanita. 46: 370–388.

Council of Europe (2005). Guideline on the Quality, Safety and Marketing of Plant-based Food Supplements. http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/public_health/nutrition_food_consumer_ health/Guidelines %20food %20supplements %20 %2023.06.05.pdf (Stand: 22.04.2010).

Fu PP, Chiang HM, Xia Q, Chen T, Chen BH, Yin JJ, Wen KC, Lin G, Yu H (2009) Quality assurance and safety of herbal dietary supplements. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 27: 91–119.

Kok EJ, Keijer J, Kleter GA, Kuiper HA (2008). Comparative safety assessment of plant-derived foods. Regul Toxicol Pharmacol. 50: 98–113.

Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2008). Bericht der Europäischen Kommission an den Rat und an das Europäische Parlament über die Verwendung andere Stoffe als Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln. Nr. KOM(2008) 824 endgültig.

Kroes R, Walker R (2004). Safety issues of botanicals and botanical preparations in functional foods. Toxicology. 198: 213–220.

Rietjens IM, Slob W, Galli C, Silano V (2008). Risk assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food and food supplements: emerging issues. Toxicol Lett. 180: 131–136.

Schilter B, Andersson C, Anton R, Constable A, Kleiner J, O'Brien J, Renwick AG, Korver O, Smit F, Walker R (2003). Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. Food Chem Toxicol. 41: 1625–1649.

Silano, V (2009). Update on safety evaluation of botanical ingredients for food supplements (PowerPoint-Präsentation). http://www.botanicalforum.eu/uploads/2009 %20Event/EBF %20WS %202009 %20Silano.pdf (Stand: 21.04.2010).

Speijers G, Bottex B, Dusemund B, Lugasi A, Toth J, Amberg-Muller J, Galli CL, Silano V, Rietjens IM (2010). Safety assessment of botanicals and botanical preparations used as ingredients in food supplements: testing an European Food Safety Authority-tiered approach. Mol Nutr Food Res. 54: 175–185.

van Breemen RB, Fong HH, Farnsworth NR (2008). Ensuring the safety of botanical dietary supplements. Am J Clin Nutr. 87: 509S–513S.

Walker R (2004). Criteria for risk assessment of botanical food supplements. Toxicol Lett. 149: 187–195.

Teil B – Spezieller Teil

Die im Folgenden bewerteten Pflanzen wurden anhand ihrer Einstufungen in der Stoffliste des Bundes und der Länder ausgewählt. Für *Aristolochia*-Arten, Eisenhut-Arten, Fingerhut-Arten, *Ephedra*-alkaloidhaltiges Kraut der *Ephedra*-Arten, *Datura*-/*Brugmansia*-Arten, Rhizom und Kraut des Wurmfarns, Blätter des Aztekensalbeis, Wurzeln der Schlangenwurzel, Yohimberinde und Kath-Blätter sind Risiken belegt, und sie wurden vor dem 15.Mai 1997 nicht in nennenswertem Umfang als Lebensmittel/-zutat in der EU verwendet. Daher wurden sie entsprechend des Entscheidungsbaums in Liste A der Stoffliste des Bundes und der Länder aufgenommen. Gojibeeren, die Wurzeln der Schlafbeere, des Rosenwurz und von Kudzu, Tormentillwurzel und die Früchte/das Kraut der Erdstachelnuss sowie das Kraut der Geißraute und von Wermut sind keine neuartigen Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel. Aufgrund von möglichen Risiken und/oder pharmakologischen Wirkungen wurden diese Pflanzen in die Liste B der Stoffliste des Bundes und der Länder aufgenommen.

Die Bewertungen dieser Pflanzen/Pflanzenteile durch das BfR wurden in Anlehnung an die EFSA-Leitlinie vorgenommen.

1 *Lycium barbarum* L. (Gojibeeren)

1.1 Ergebnis

Gojibeeren, die getrockneten Früchte von *Lycium barbarum* L. (Solanaceae), werden seit Jahrhunderten in der Traditionellen chinesischen Medizin als Arzneidroge genutzt. Bisher sind keine Vergiftungsfälle bekannt geworden. In den wenigen verfügbaren Berichten über Humanstudien mit Gojibeeren-Saft (an insgesamt 72 Probanden über einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen) finden sich keine Hinweise auf schädliche Wirkungen. Toxikologische Untersuchungen, die dem üblichen Standard entsprechen, liegen nicht vor.

Entgegen früherer Angaben kommen Tropanalkaloide in Gojibeeren, sofern sie nicht durch Beeren anderer *Lycium*-Spezies verunreinigt sind, allenfalls in toxikologisch nicht relevanten Mengen vor.

Ein mengenmäßig wichtiger Inhaltsstoff ist das Xanthophyll Zeaxanthindipalmitat. Zeaxanthin wird im Magen-Darm-Trakt durch Hydrolyse aus Zeaxanthindipalmitat in hoher Menge gebildet; die mutmaßlich aufgenommene Menge an Zeaxanthin ist für eine Verzehrsmenge von 50 g Gojibeeren im Vergleich zur üblichen Aufnahme aus natürlichen Quellen deutlich erhöht (d.h. ca. 66 mg im Vergleich zur durchschnittlichen Aufnahme von 0,2–0,9 mg/Tag bzw. 1,8 mg/Tag bei hohem Verzehr Zeaxanthin-haltiger Lebensmittel). Die EFSA hat bisher aufgrund von fehlenden Daten keinen ADI-Wert für Zeaxanthin abgeleitet und im Rahmen einer Antragstellung gemäß der Novel-Food-Verordnung die beantragte Verwendung von synthetischem Zeaxanthin, die zu Aufnahmemenge von 20 mg/Tag geführt hätte, nicht akzeptiert. Dem steht ein ADI-Wert von 2 mg/kg Körpergewicht des JECFA für Zeaxanthin gegenüber, der bei Verzehr von 50 g Gojibeeren nicht überschritten wird.

Die in 50 g Gojibeeren enthaltenen Mengen an β-Carotin und Betain geben keinen Anlass zu Bedenken. Die *Lycium-barbarum*-Polysaccharide, auf die einige der beschriebenen arzneilichen Wirkungen zurückgeführt werden, sind in Mengen bis zu 23 % enthalten und nur unzureichend charakterisiert.

Hinsichtlich der Frage, ob die verfügbaren Daten für eine Sicherheitsbewertung von Gojibeeren ausreichen (Sicherheitsbewertung auf Level A), wird festgestellt, dass toxikologische Studien an Tieren sowie Untersuchungen am Menschen, die ausreichende Informationen

hinsichtlich der Sicherheit bzw. möglicher Effekte von Gojibeeren liefern könnten, nicht vorliegen. Dennoch bleibt das BfR bei seiner früheren Einschätzung (BfR, 2007), dass die verfügbaren Daten keine Hinweise auf unerwünschte akute bzw. chronische Wirkungen ergeben. Es fehlen jedoch Informationen zur Anwendung von Gojibeeren bei Risikogruppen (Kinder, Schwangere).

Für die Bewertung ist gemäß den Leitlinien der EFSA darüber hinaus von Bedeutung, ob die Daten belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind. Zwar hat die UK Food Standards Agency festgestellt, dass Gojibeeren bereits vor dem Inkrafttreten der Novel-Food-Verordnung (VO [EG] Nr. 258/97; „Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten“) in der EU auf dem Markt gewesen sind, doch gibt es keine Daten, die den Verzehr in der EU in größerem Umfang für längere Zeit belegen. Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor. Repräsentative und verlässliche Verzehrsdaten aus anderen Kulturkreisen fehlen ebenfalls. Aufgrund der fehlenden Daten zum historischen Verzehr, insbesondere zur Dauer und Häufigkeit sowie zu den Verzehrsmengen, kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse nicht bei der gesundheitlichen Bewertung von Gojibeeren angewendet werden.

Die Sicherheitsbewertung der (getrockneten) Gojibeeren sowie der aus frischen, reifen Früchten hergestellten Gojibeeren-Säfte anhand der verfügbaren Informationen führt auf Level A gemäß der Leitlinien der EFSA zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich ist.

Unklarheit besteht bezüglich folgender wichtiger Punkte:

- Sicherheit von Zeaxanthin bei einer Aufnahmemenge von ca. 66 mg nach Verzehr von 50 g getrockneten Gojibeeren
- fehlende Daten zur Toxikologie und zur Exposition bei bisheriger Anwendung
- Dosisbereich, in dem pharmakologische und toxische Wirkungen auftreten
- Interaktion von Inhaltsstoffen der Gojibeeren mit Warfarin

Trotz der aufgeführten Unklarheiten hinsichtlich gesundheitlicher Aspekte ist aus unserer Sicht eine Zuordnung der (getrockneten) Gojibeeren sowie der aus frischen, reifen Früchten hergestellten Gojibeeren-Säfte zu einer der drei Listen der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 nicht erforderlich.

1.2 Stellungnahme

1.2.1 Identität der Pflanze und der pflanzlichen Zubereitung

- Familie: *Solanaceae* (Nachtschattengewächse)
- Gattung und Art: *Lycium barbarum* L.; von der Gattung *Lycium* sind ungefähr 80 Arten bekannt, allerdings werden einige Arten auch synonym bezeichnet. Neben der *L. barbarum* var. *barbarum*, die für den Export u.a. nach Europa verwendet wird (Hoffmann-Bohm et al., 2008; Peng, 2005), gibt es noch die Varietät *auranticarpum*, die wirtschaftlich in China keine Rolle spielt – unterschieden werden können die beiden Varietäten an der Farbe der Blätter und der Früchte sowie an der Zahl der Samen in den Früchten. In dieser Monographie ist immer die Varietät *barbarum* gemeint.

- Synonyme: *Lycium flaccidum* (VEILLARD) K. KOCH; *L. halimifolium* MILLER; *L. subglobosum* DUNAL; *L. vulgare* DUNAL; *Jasminoides flaccida* VEILLARD
- gebräuchliche Bezeichnungen: Gemeiner Bocksdorn, Teufelszwirn
- engl.: barbary wolfberry, bastard jasmine, box thorne, common matrimony vine, prickly box, tea plant, tea tree; frz.: arnivés blanc, jasmine bâtard, jasminoïde, lyciet; ital,: Spina-Christi
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: Fructus Lycii, die getrockneten, reifen Früchte von *Lycium barbarum* L. sowie der aus den frischen, reifen Früchten hergestellte Gojibeeren-Saft; andere Bezeichnungen für die Beeren von *Lycium barbarum* sind: Bocksdornbeeren, Bocksdornfrüchte, Bocksdornkrautfrüchte; engl.: barbary wolfberry fruit; chinesisch: Gou Qi Zi oder Kei Tze.
- geographische Herkunft: *L. barbarum* kommt ursprünglich in Zentral-China vor, aber auch in Südosteuropa, Mitteleuropa und Nordafrika; als Heckenpflanze wird *L. barbarum* in Mittel- und Südeuropa, Nordamerika und Australien kultiviert; vielfach verwildert; Herkunft der Gojibeeren aus den chinesischen Provinzen Gansu, Hebei, Innere Mongolei, Ningxia, Shaanxi und Xinjiang (Hoffmann-Bohm et al., 2008). In Deutschland kommt ebenfalls eine als *Lycium barbarum* bezeichnete *Lycium*-Art vor, die aber im Gegensatz zu *Lycium barbarum* aus dem Mittelmeergebiet und aus Westasien nicht winterhart ist (Merz et al., 1960). Im Folgenden wird unter *Lycium barbarum* nur die asiatische Varietät dieser Pflanze verstanden und als Stammpflanze der Gojibeeren angesehen.
- Anbau- und Erntebedingungen: *Lycium barbarum* wird in Plantagen angebaut. Die Ernte der rot-orange-farbenen Früchte erfolgt im Sommer oder Herbst.
- Verfälschungen: Nach Angaben der Hersteller enthalten Gojibeeren-Produkte nur die Beeren von *L. barbarum*. Allerdings ist die Unterscheidung der *L. barbarum*-Früchte von den Früchten anderer *Lycium*-Arten sehr schwer; Verfälschungen oder Verwechslungen sind möglich (Potterat et al., 2010; Zhang et al., 2001). Die Früchte von *L. chinense* werden in gleicher Weise in China, zum Teil als Ersatz für die Beeren von *L. barbarum*, eingesetzt und oftmals auch als Gojibeeren bezeichnet (Zhang et al., 2001). Eine eindeutige Klärung, ob die Gojibeeren in einer Probe ausschließlich von *L. barbarum* stammen, ist nur durch molekularbiologische Untersuchungen (Potterat, 2010; Zhang et al., 2001) oder FTIR, ein spezielles IR-Verfahren, möglich (Peng, 2005).

1.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

1.2.2.1 Gojibeeren (getrocknet)

Für die Produktion von getrockneten Gojibeeren werden die frischen Gojibeeren an der Luft getrocknet, bis die Oberfläche runzlig ist; anschließend erfolgt eine weitere Trocknung bei direkter Sonneneinstrahlung, bis die Haut hart und trocken ist und sich das Fruchtfleisch noch geschmeidig anfühlt; zum Schluss werden die Fruchtstiele entfernt.

1.2.2.2 Gojibeeren-Saft

Der Gojibeeren-Saft wird durch Auspressen (Kaltpressung) der frischen, reifen Gojibeeren direkt nach der Ernte hergestellt.

1.2.3 Chemische Zusammensetzung

1.2.3.1 Gojibeeren (getrocknet)

Die getrockneten Früchte enthalten pro 100 g: 3,1 g Protein, 9,1 g Kohlenhydrate, 1,6 g Fasern, 22,5 mg Calcium, 56 mg Phosphor und 1,3 mg Eisen (Hoffmann-Bohm et al., 2008). Weiterhin sollen Gojibeeren (getrocknet) 8–10 % Aminosäuren enthalten, die zu ca. 50 % in freier Form vorliegen (Leung et al., 2003). In anderen Studien wurden Kohlenhydrate (Zucker und Polysaccharide), Taurin, γ-Aminobuttersäure, Fette, Proteine, Mineralstoffe und Vitamine (Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008) gefunden. Mit 2-O-(β-D-glucopyranosyl)ascorbinsäure wurde eine Vorläufer-Verbindung der Ascorbinsäure erstmals isoliert (Toyoda-Ono et al., 2004). Als Pigment kommt neben Carotinoiden und Xanthophyllen auch Betain vor (Leung et al., 2003). In einer weiteren Studie wurde zusätzlich noch Cholin identifiziert (Hoffmann-Bohm et al., 2008). In Tabelle 2.1 sind die nachgewiesenen Vitamine und Provitamine aufgeführt, in Tabelle 2.2 sind die bisher bekannten Inhaltsstoffe aus der Gojibeere aufgelistet.

Nach einer sauren Hydrolyse ethanolischer Extrakte (getrockneter) Gojibeeren konnten die Flavonoid-Aglyka Kämpferol, Quercetin und Myricetin (Le et al., 2007) bzw. Chlorogensäure, Kaffeesäure, p-Cumarsäure, Ferulasäure und weitere Hydroxyzimtsäure-Derivate (Inbaraj et al., 2010) nachgewiesen werden. Es muss in Betracht gezogen werden, dass diese Verbindungen als Glykoside vorliegen. Es ist bekannt, dass einige der genannten Phenolsäuren auch genuin in der Pflanze vorkommen (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.1: Vitamine und Provitamine (mit CAS[7]-Nummer) und deren Gehalt bezogen auf die (getrockneten) Gojibeeren (von *Lycium barbarum* L.)

Inhaltsstoff	Gehalt (mg/100g)	CAS	Referenzen
β-Carotin	0,024	7235-40-7	(Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008)
Thiamin (Vitamin B_1)	0,08	59-43-8	(Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008)
Riboflavin (Vitamin B_2)	0,14	83-88-5	(Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008)
Nicotinsäure	0,67	59-67-6	(Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008)
Ascorbinsäure	42,6	50-81-7	(Leung et al., 2003; Hoffmann-Bohm et al., 2008)
2-O-(β-D-glucopyranosyl)-ascorbinsäure	500	–	(Toyoda-Ono et al., 2004)

Nach Wasserdampfdestillation wurde das ätherische Öl bzw. die wasserdampfflüchtige Fraktion von (getrockneten) Gojibeeren untersucht; dabei wurden insgesamt 18 Komponenten identifiziert (Altintas et al., 2006), die den Gruppen der langkettigen Alkohole und Aldehyde, Fettsäureester und Terpene zuzuordnen sind. Die mengenmäßig wichtigsten fünf Bestandteile des ätherischen Öls sind in Tabelle 2.2 enthalten.

In früheren Untersuchungen wurden S(-)-Hyoscyamin/Atropin aus Gojibeeren isoliert, allerdings zeigen neuere Studien, dass die Gehalte äußerst gering sein dürften (s.u.). Glykoalkaloide (z.B. Tomatin oder Solanin) sind bekannte Naturstoffe mit toxischen Wirkungen aus Solanaceen. Es ist allerdings nicht bekannt, ob diese Substanzen auch in Gojibeeren enthalten sind.

[7] Chemical Abstracts Service

Tabelle 2.2: Inhaltsstoffe in (getrockneten) Gojibeeren (von *Lycium barbarum* L.) mit CAS[8]-Nummer und Mengenangabe (soweit vorhanden bzw. verfügbar)

Inhaltsstoff	Gehalt in µg/g	CAS	Referenzen
Polysaccharide („*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“), zum Teil mit Proteinanteil; Gehalt bis zu 23 %; Hydrolyse ergab Rhamnose, Arabinose, Xylose, Mannose, Galaktose, Ribose und Glukose als Bestandteile; insgesamt 19 verschiedene Polysaccharide identifiziert	230.000	–	(Wang et al., 2010; Yin et al., 2008; Wang et al., 2009; Zhu et al., 2010; Potterat, 2010)
Carotinoide/Xanthophylle			
Zeaxanthindipalmitat (= Physalien)	1.143,7–2.140,0	144-67-2	(Peng et al., 2005; Peng 2005; Inbaraj et al., 2008; Weller et al., 2003)
Zeaxanthinmonopalmitat (3 verschiedene Isomere)	86,0	–	(Inbaraj et al., 2008)
All-trans-Zeaxanthin (3R,3’R) **/++	1,4	144-68-3	(Inbaraj et al., 2008; Weller et al., 2003)
Lutein ++		127-40-2	(Cheng et al., 2005)
All-trans-β-Carotin	23,7	7235-40-7	(Inbaraj et al., 2008)
β-Cryptoxanthinmonopalmitat (3 verschiedene Isomere)	165,8	–	(Inbaraj et al., 2008)
Flavonoide			
Quercetin +		117-39-5	(Le et al., 2007)
Quercetin-diglycoside *	–		(Wang et al., 2010)
Rutin	281,3	153-18-4	(Wang et al., 2010)
Quercetin-di-(rhamnosid) * (2 Verbindungen)	234,1	–	(Chu et al., 2010)
Quercetin-rhamno-di-hexosid * (2 Verbindungen)	382,0	–	(Chu et al., 2010)
Kämpferol **/+		520-18-3	(Le et al., 2007; Chu et al., 2010)
Kämpferol-3-O-rutinosid	97,7	17650-84-9	(Wang et al., 2010, Chu et al., 2010)
Myricetin +		529-44-2	(Le et al., 2007)
Acacetin		480-44-4	(Chu et al., 2010)
Isorhamnetin-3-O-rutinosid	72,1	604-80-8	(Chu et al., 2010)
Organische Säuren und verwandte Substanzen			
Chlorogensäure **/+	237,0	327-97-9	(Wang et al., 2010; Inbaraj et al., 2010)
Coffeoylchinasäure		–	(Wang et al., 2010)
Kaffeesäure **/+	23,7	331-39-5	(Wang et al., 2010; Inbaraj et al., 2010)
p-Cumarsäure **/+	64,0	7400-08-0	(Wang et al., 2010; Xie et al., 2001; Chu et al., 2010; Inbaraj et al., 2010)
Zimtsäure		621-82-9	(Leung et al., 2003)
Vanillesäure	22,8	121-34-6	(Chu et al., 2010; Inbaraj et al., 2010)
Ferulasäure +		1135-24-6	(Inbaraj et al., 2010)
Arbutin		497-76-7	(Inbaraj et al., 2010)
Cumarine			
Scopoletin		92-61-5	(Leung et al., 2003; Xie et al., 2001; Chu et al., 2010)
Alkaloide			
Atropin/S-(-)-Hyoscyamin ***		51-55-8/ 101-31-5	(Adams et al., 2006; Harsh et al., 1989)

[8] Chemical Abstracts Service

Fortsetzung Tabelle 2.2: Inhaltsstoffe in (getrockneten) Gojibeeren (von *Lycium barbarum* L.) mit CAS[9]-Nummer und Mengenangabe (soweit vorhanden bzw. verfügbar)

Inhaltsstoff	Gehalt in µg/g	CAS	Referenzen
Ätherisches Öl bzw. wasserdampfflüchtige Verbindungen			
Hexadekansäure		57-10-3	(Altintas et al., 2006)
Linolsäure		60-33-3	(Altintas et al., 2006)
β-Elemen		33880-83-0	(Altintas et al., 2006)
Myristinsäure		544-63-8	(Altintas et al., 2006)
Ethylhexadekanoat (= Palmitinsäureethylester)		628-97-7	(Altintas et al., 2006)
Glycerologalaktolipide (15 verschiedene Verbindungen)		–	(Gao et al., 2008)
Phytosterole			
β-Sitosterol		83-46-5	(Xie et al., 2001)
Daucosterol		474-58-8	(Xie et al., 2001)
Sonstige Substanzen			
Lyciumide A (Dopamin-Derivat)		–	(Zou et al., 1999)
L-Monomenthylsuccinat			(Hiserodt et al., 2004)
Betain	1.000,0	107-43-7	(Xie et al., 2001; Rijksinstitut voor Volkgezondheid en Milieu, 2004)
Cholin			(Hoffmann-Bohm et al., 2008)
* genaue Struktur unbekannt; ** kommt auch genuin vor; *** Diskussion zum Vorkommen von Tropanalkaloiden siehe unten; + nach saurer Hydrolyse; ++ nach alkalischer Hydrolyse			

1.2.3.2 Gojibeeren-Saft

Für einen Gojibeeren-Saft („GoChi“) wurde bisher nur über das Vorkommen der „*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“ ohne genaue Charakterisierung berichtet (Amagase et al., 2008a, Amagase et al., 2009a; Amagase et al., 2009b). Weitere Angaben sind nicht verfügbar.

1.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt. Verwechslungen und Verfälschungen der Gojibeeren (Stammpflanze *Lycium barbarum* L.) mit den Beeren anderer *Lycium*-Arten sind möglich. In verschiedenen Untersuchungen wurden für Gojibeeren Atropin/S(-)-Hyoscyamin-Gehalte von <20 ng/g ermittelt (s.u.). Es wird empfohlen, Grenzwerte für Atropin/S-(-)-Hyoscyamin in Gojibeeren festzulegen.

Gegebenenfalls sollten IR- und molekularbiologische Verfahren angewendet werden, um die Gojibeeren eindeutig *Lycium barbarum* als Stammpflanze zuordnen zu können.

1.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Über die Stabilität der Gojibeeren ist nichts bekannt. Im Arzneibuch der Chinesischen Medizin befindet sich der Hinweis, dass die Beeren kühl und trocken gelagert und vor Hitze- und Feuchtigkeitseinwirkung sowie Insektenfraß geschützt werden sollten (Stöger et al., 2003). Hinweise auf die Stabilität von Gojibeeren-Saft sind nicht verfügbar.

[9] Chemical Abstracts Service

1.2.6 Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

In Deutschland sind die Gojibeeren in der sogenannten Inventarliste des WKF (Wirtschaftsvereinigung Kräuter- und Früchtetee e.V.) als Lebensmitteldroge gelistet (WKF-Liste, 2010).

Gojibeeren werden als Lebensmittel in Getränken (Säften, Bier, Wein) sowie in Keksen, Müsli-Riegeln, Schokolade, Müsli und Würsten verwendet (Potterat, 2010). Daneben werden Gojibeeren auch in Suppen, in Reis oder als Zusatz zu Fleisch und Gemüse verzehrt (Potterat, 2010). Genaue Informationen über die Verzehrsmengen liegen nicht vor. Übliche Verzehrsmengen sind 20–30 g („eine Handvoll"), aber auch Mengen bis 50 g pro Tag wie bei der arzneilichen Anwendung sind bekannt. Vereinzelt wird auch die Aufnahme von 70 Gojibeeren/Tag empfohlen.

Bei der hier durchzuführenden Risikobewertung wird ein Verzehr von 50 g Gojibeeren/Tag angenommen.

120 ml eines Gojibeeren-Saftes („GoChi") werden aus 150 g frischen Früchten gewonnen (entsprechend ca. 50 g getrockneten Gojibeeren).

1.2.7 Andere Verwendungszwecke

Gojibeeren werden in der Traditionellen chinesischen Medizin (TCM) verwendet und sind Bestandteil des Chinesischen Arzneibuches. Sie sollen dem „Orbes hepaticus" und dem „Orbes renalis" Energie zuführen, das Struktivpotential (Jing) vergrößern und die Sicht klären. Indikationen in der TCM sind die Behandlung von Erschöpfung, Überanstrengung, Potenzstörungen, Unfruchtbarkeit, Schwindel, Tinnitus und Sehschwäche (Stöger et al., 2003). Nach einer anderen Übersicht sollen Gojibeeren das Yin nach der Yin-Yang-Theorie der TCM erhöhen: bei Mangel an Yin in Leber und Nieren im Zusammenhang mit Symptomen wie Benommenheit, Nachtschweiß, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Schwäche in Rücken und Knien, Müdigkeit sowie bei vorzeitigem Altern, Diabetes und Anämie. Bei Mangel an Yin in der Lunge werden Gojibeeren traditionell bei Erkältungen (Potterat et al., 2008) angewendet. Es liegen keine Angaben zu der Häufigkeit und Dauer der Anwendung, zu messbaren Wirkungen, zur Exposition und/oder zur Erfassung unerwünschter Wirkungen vor.

1.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

In der EU stellte sich die Frage, ob Gojibeeren gemäß der Novel-Food-Verordnung (Verordnung EG Nr. 258/97) als neuartige Lebensmittel eingestuft werden müssen. Die englische Lebensmittelbehörde (UK Food Standards Agency) kam nach Auswertung der Daten im Juni 2007 zu dem Schluss, dass es ausreichend Belege gäbe, dass Gojibeeren auch schon vor 1997 als Lebensmittel verwendet worden seien (und zwar in England) und dass Gojibeeren daher nicht unter die Novel-Food-Regelungen fallen würden (Food Standards Agency, 2007).

In diesem Zusammenhang wurde das BfR vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz im Juni 2007 aufgefordert, eine gesundheitliche Bewertung von Gojibeeren zu erstellen. Das BfR kam in seiner Stellungnahme zu dem Schluss, dass neuere chemisch-analytische Untersuchungen die früheren Berichte zu einem hohen Gehalt an Tropanalkaloiden zwar nicht bestätigen konnten, dass eine umfassende gesundheitliche Bewertung aber aufgrund fehlender toxikologischer Daten nicht möglich sei. Es wurde nicht ausgeschlossen, dass die Früchte von Gojibeeren Inhaltsstoffe enthalten, die bei regelmäßigem oder hohem Verzehr unerwünschte Wirkungen haben könnten. Ferner wurde darauf

hingewiesen, dass es keine Anzeichen für akute Effekte bei Verzehr der Gojibeeren geben würde (BfR, 2007).

Das niederländische Rijksinstitut voor Volkgezondheid en Milieu hat im Jahre 2004 im Auftrag des niederländischen Ministeriums für Gesundheit (Ministerie van VWS) eine Risikobewertung für die Gojibeeren durchgeführt. In dem Bericht wird erwähnt, dass Daten zur Toxizität von Gojibeeren kaum verfügbar seien, Gojibeeren aber oft als giftig angesehen würden. Betain und Zeaxanthin seien toxikologisch relevante Inhaltsstoffe. Der Gehalt von Betain (0,1 %) sei sehr niedrig und liege unterhalb der Konzentrationen, für die in tierexperimentellen Studien toxische Wirkungen beschrieben worden seien. Auch hinsichtlich der Zeaxanthin-Gehalte wurden aufgrund der verfügbaren toxikologischen Daten keine Bedenken geäußert (Rijksinstitut voor Volkgezondheid en Milieu, 2004). Das niederländische Ministerium für Gesundheit teilte die Ansicht und sah Gojibeeren als untoxisch an (Ministerie van VWS, 2004), sodass die Gojibeeren aus Anhang III (verbotene Kräuter) eines niederländischen Dekrets zu pflanzlichen Zubereitungen gestrichen wurden.

1.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Gojibeeren sind ungefähr seit dem Jahre 2000 in Europa in nennenswerter Menge auf dem Markt und können über das Internet in Form von Säften oder der rohen, getrockneten Beeren bestellt werden (Potterat, 2010). Ebenso sind Gojibeeren-Produkte in Reformhäusern und Asia-Läden käuflich zu erwerben.

In verschiedenen klinischen Studien zur arzneilichen Wirkung (s.u.) wurden bis zu 15 g getrocknete Gojibeeren pro Tag eingenommen (Cheng et al., 2005). Dosierungen bis zu 50 g pro Tag sind aus der arzneilichen Anwendung bekannt (Peng, 2005; Leung et al., 2003), ebenso wie aus der Verwendung als Lebensmittel. 120 ml eines Gojibeeren-Saftes („GoChi“) wurden aus 150 g frischen Früchten gewonnen (entsprechend ca. 50 g getrockneten Gojibeeren). Unter der Annahme einer Verzehrsmenge von 50 g ergeben sich für wesentliche Inhaltsstoffe der Gojibeeren die in Tabelle 2.3 angegebenen täglichen Aufnahmemengen.

Tabelle 2.3: Tägliche Aufnahmemengen für wesentliche Inhaltsstoffe in (getrockneten) Gojibeeren bei einem angenommenen Verzehr von 50 g pro Tag

Inhaltsstoffe	Gehalt in (getrockneten) Gojibeeren in µg/g	Maximal aufgenommene Tagesmenge bei einer Dosierung von 50 g (getrockneten) Gojibeeren pro Tag
Zeaxanthin gesamt (nach Hydrolyse von Esterverbindungen)	1.326,0 **	66,3 mg
β-Carotin	23,7	1,185 mg
Atropin/S-(-)-Hyoscyamin	0,02 *	1 µg
„*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“	230.000	11,5 g
Betain	1.000	0,05 g
* Adams et al., 2006; Peng, 2005; weitere Angaben hierzu s.u.; ** Werte für Zeaxanthin gesamt, d.h. nach alkalischer Hydrolyse, schwanken zwischen 824 und 1.326 µg/g (Weller et al., 2003; Wang et al., 2010)		

1.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

Die meisten Studien liegen in chinesischer Sprache vor; obwohl einige der Studien einen englischen Abstract haben, sind nicht alle notwendigen Informationen verfügbar. Aus diesem Grund werden diese Studien nur mit Einschränkung in dieser gesundheitlichen Bewertung berücksichtigt.

1.2.10.1 Pharmakokinetische/toxikokinetische Studien

Pharmakokinetische Untersuchungen liegen nur für Xanthophylle, speziell für Zeaxanthin und Lutein als Hydrolyseprodukte des Zeaxanthindipalmitats bzw. eines noch unbekannten Luteinesters, und für Betain vor. Für die „*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“ sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar. Nach neueren Erkenntnissen kommen in Gojibeeren (aus *L. barbarum*) keine Tropanalkaloide bzw. diese nur in Spuren vor, sodass diese Alkaloide hier nicht weiter betrachtet werden (s.u.).

Die dosisabhängigen Zunahmen der Zeaxanthin- bzw. Lutein-Serumspiegel nach Aufnahme von synthetischem Zeaxanthin bzw. von Lutein aus pflanzlichen Quellen wurden bereits in EFSA-Stellungnahmen beschrieben (EFSA, 2008; EFSA, 2006). Ebenso wurden dort die bisherigen Erkenntnisse zum Metabolismus beider Verbindungen zusammengefasst.

Zeaxanthin ist in Gojibeeren nach alkalischer Hydrolyse in einer mindestens 30-mal höheren Menge enthalten als Lutein (Cheng et al., 2005), sodass sich die weiteren Betrachtungen zu möglichen Gefahren nur auf Zeaxanthin beziehen.

Das in Gojibeeren vorkommende 3R,3R’-Zeaxanthindipalmitat hat eine höhere Bioverfügbarkeit als das reine 3R,3R’Zeaxanthin, wie in einer Studie an zwölf Probanden ermittelt wurde (Breithaupt et al., 2004). Im Gastrointestinaltrakt wird Zeaxanthindipalmitat hydrolysiert. Resorbiertes Zeaxanthin wird in Chylomikronen von Triacylglycerol-reichen Lipoproteinen angereichert; ein kleiner Teil des entstandenen Zeaxanthins kommt auch frei im Blut vor (Benzie et al., 2006).

Eine pharmakokinetische Studie befasst sich mit den Zeaxanthin- und Lutein-Plasmaspiegeln nach Aufnahme von Gojibeeren (Cheng et al., 2005). Lutein ist ein Strukturisomer des Zeaxanthins. Zeaxanthin soll einen protektiven Effekt als Radikalfänger in der Retina haben und soll dadurch eine altersabhängige Makuladegeneration aufhalten oder verhindern. An der einfachverblindeten, placebokontrollierten Studie nahmen 27 gesunde Probanden chinesischer Herkunft teil (Alter 18–48 Jahre, Mittelwert 27,6 Jahre; Body-Mass-Index 17,9–24,7 kg/m², Mittelwert 20,8 kg/m²). Die Verum-Gruppe mit 14 Teilnehmern erhielt 15 g Gojibeeren pro Tag, die Placebo-Gruppe mit 13 Teilnehmern erhielt keine Behandlung. Die Gojibeeren waren in kochendes Wasser zu geben; die so aufgequollenen Beeren wurden dann zerdrückt und eingenommen (Sinn: bessere Aufnahme der Carotinoide/Xanthophylle). Die Aufnahme der Gojibeeren erfolgte abends nach der Mahlzeit über einen Zeitraum von 28 Tagen. Die Zeaxanthin- bzw. Lutein-Spiegel wurden mittels HPLC-Methode ermittelt. Die Konzentration von Zeaxanthin in den verabreichten Gojibeeren wurde nach alkalischer Hydrolyse mit 194 µg/g bestimmt, was bei einer Aufnahme von 15 g Gojibeeren etwa einer Dosis von 3 mg/Tag an Zeaxanthin entspricht. Wesentlich weniger Lutein war in den Gojibeeren enthalten (Aufnahme in den 15 g Gojibeeren von < 0,1 mg/Tag). Nach 28-tägiger Aufnahme konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der Zeaxanthin-Plasmaspiegel von 0,038 µmol/l auf 0,096 µmol/l festgestellt werden ($p<0,01$), ebenso war Zeaxanthin in Blutfetten erhöht. Im Vergleich dazu blieb der Zeaxanthin-Plasmaspiegel in der Kontrollgruppe konstant (Cheng et al., 2005). Der Lutein-Plasmaspiegel änderte sich in der Verum-Gruppe nicht, die Lutein-Konzentration in Blutfetten war leicht verringert nach 28-

tägiger Aufnahme der Gojibeeren. Berichte über unerwünschte Wirkungen während der Studie gibt es nicht.

In einer weiteren pharmakokinetischen Studie wurden Zeaxanthin-Konzentrationen in Triacylglycerol-reichen Lipoproteinen im Blut von zwölf gesunden Probanden chinesischer Herkunft, Alter 21–30 Jahre, ermittelt (Benzie et al., 2006). Hierzu wurden Gojibeeren in heißer (80 °C) oder warmer (40 °C) entrahmter Milch oder in heißem Wasser (80 °C) den Probanden verabreicht. Die zwölf Probanden erhielten alle drei Zubereitungen, standardisiert auf 15 mg Zeaxanthin, jeweils einmal, wobei zwischen der Aufnahme der Zubereitungen eine Auswaschzeit von 3–5 Wochen eingehalten wurde. Es zeigte sich, dass die Zubereitung mit 80 °C heißer Milch zu den höchsten Gehalten an Zeaxanthin in den Triacylglycerol-reichen Lipoproteinen führte, ebenso war im Vergleich zu den beiden anderen Formulierungen die Bioverfügbarkeit am höchsten (C_{max} 1,72 nmol/l; AUC 9,73 nmol*h/l). Die Aufnahme von Xanthophyllen unterliegt sehr großen interindividuellen Schwankungen, die durch gleichzeitig verzehrte Lebensmittel weiter beeinflusst werden (Benzie et al., 2006). Unabhängig davon ist der Zeaxanthin-Gehalt in den Gojibeeren sehr unterschiedlich (s.o.), was durch unterschiedliche Anbau-, Trocknungs-, Lagerbedingungen und evtl. auch unterschiedliche Gehaltsbestimmungsmethoden bedingt sein könnte. Weitere, unveröffentlichte Studien bestätigen die interindividuellen Schwankungen und den Einfluss der Matrix auf die Zeaxanthin-Plasmaspiegel (EFSA, 2008).

In einer tierexperimentellen Studie an Rhesusaffen wurde die Wirkung eines Gojibeeren-Extraktes (keine genaue Angabe der *Lycium*-Art, aber offenbar *L. barbarum*) auf die Zeaxanthin- und Lutein-Serumkonzentrationen an drei Tieren im Vergleich zu drei Kontrolltieren (keine Aufnahme von Gojibeeren-Extrakt) untersucht (Leung et al., 2001). Nach sechs Wochen wurde ein signifikanter Anstieg der Zeaxanthin- und Lutein-Spiegel im Serum der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet (Leung et al., 2001). Die Aussagekraft dieser Studie ist eingeschränkt, da die Fallzahl gering ist und die Schwankungen der Serumspiegel an den beiden genannten Xanthophyllen hoch sind.

Untersuchungen zur Pharmakokinetik bzw. zum Metabolismus von Betain sind in einer Stellungnahme der EFSA zu Betain im Rahmen eines Novel-Food-Antrages zusammengefasst (EFSA, 2005).

1.2.10.2 Physiologische, pharmakologische und toxische Wirkungen

1.2.10.2.1 Studien am Menschen

1.2.10.2.1.1 Gojibeeren (getrocknet)

Nach Burke et al. (2005) wurden zwei Studien mit Gojibeeren als „Anti-Aging“-Mittel bei älteren Studienteilnehmern durchgeführt, weitere Studien wurden in Übersichtsarbeiten zusammengefasst (Peng, 2005), die aber nur in chinesischer Sprache vorliegen. Hinweise auf Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

1.2.10.2.1.2 Gojibeeren-Saft

Weitere Studien in englischer Sprache sind nur für einen Gojibeeren-Saft („GoChi“) verfügbar, der in drei Studien an gesunden Probanden in einer Dosierung von 120 ml pro Tag über einen Zeitraum von 14 bis 30 Tagen eingenommen wurde. 120 ml dieses Gojibeeren-Saftes wurden aus 150 g frischen Früchten gewonnen (entsprechend ca. 50 g getrockneten Gojibeeren) und sind auf 1.632 mg „*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“ standardisiert. Auch

wenn der Gojibeeren-Saft nur eine Fraktion der Gojibeeren darstellt und aus frischen Gojibeeren hergestellt ist, sollen diese Studien in Bezug auf die Sicherheit von Gojibeeren berichtet werden. Allerdings sind diese Daten für die Bewertung der Gojibeeren (getrocknet) von begrenzter Relevanz.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurde an gesunden Probanden die Wirkung eines Gojibeeren-Saftes („GoChi“) untersucht. Insgesamt nahmen 35 Probanden teil (Alter >18 Jahre; 17 in der Gojibeeren-Saft-Gruppe, 18 in der Placebo-Gruppe, wobei ein Proband aus der Verum-Gruppe wegen mangelnder Compliance von der Studie ausgeschlossen wurde). Der Gojibeeren-Saft wurde 14 Tage lang in Mengen von 120 ml nach dem Frühstück eingenommen. Sowohl zu Beginn als auch nach 14 Tagen war ein Fragebogen zum Befinden auszufüllen; zu diesen Zeitpunkten wurden auch Parameter wie Körpergewicht, Body-Mass-Index, Blutdruck etc. ermittelt. Die Probanden der Placebo- und der Verum-Gruppe berichteten nicht über unerwünschte Wirkungen; alle physiologischen Parameter waren nach 14 Tagen unverändert (Amagase et al., 2008a).

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 50 gesunden Probanden wurde die Wirkung eines Gojibeeren-Saftes („GoChi“) auf physiologische und klinisch-chemische Parameter (u.a. Blutbild) und die Auswirkungen auf antioxidative Biomarker untersucht. Die Probanden chinesischer Herkunft waren im Alter von 55 bis 72 Jahren, die Hälfte von ihnen war weiblich. Jeweils zweimal 60 ml des Gojibeeren-Saftes wurden von den Probanden der Verum-Gruppe mit 25 Teilnehmern über einen Zeitraum von 30 Tagen eingenommen (bzw. Placebo). Physiologische und klinisch-chemische Parameter waren nach 30 Tagen in der Verum-Gruppe im Vergleich zum Beginn der Studie bzw. zur Placebo-Gruppe unverändert; Berichte über unerwünschte Wirkungen während der Studie liegen nicht vor (Amagase et al., 2009a).

Innerhalb einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an 60 gesunden Probanden chinesischer Herkunft (55–72 Jahre, männlich und weiblich) wurde die Wirkung eines Gojibeeren-Saftes („GoChi“) im Vergleich zu Placebo auf die Beeinflussung von immunologischen Parametern, auf das Wohlbefinden und die Sicherheit untersucht (Amagase et al., 2009b). Über einen Zeitraum von 30 Tagen nahmen die 30 Probanden der Verum-Gruppe zweimal täglich je 60 ml des Gojibeeren-Saftes morgens und abends nach den Mahlzeiten ein. Zu Beginn und nach Abschluss der Studie wurden die Probanden der Verum- und Placebo-Gruppe ärztlich untersucht (u.a. Stuhl- und Urinuntersuchung, Gedächtnistest) und physiologische Parameter in Blutproben bestimmt; außerdem musste ein Fragebogen zu Wirkungen und unerwünschten Wirkungen ausgefüllt werden. In der Placebo- und in der Verum-Gruppe wurden keine unerwünschten Wirkungen und auch keine Veränderungen des Blutbildes beobachtet (Amagase et al., 2009b)

1.2.10.2.2 *In-vitro*- und tierexperimentelle Studien

Bisher wurden *In-vitro*-Studien und *In-vivo*-Studien an Versuchstieren mit zum Teil nicht näher charakterisierten Extrakten durchgeführt, die aber zu einem großen Teil in chinesischer Sprache vorliegen. *In vitro* wurden für Gojibeeren bzw. die daraus gewonnenen Extrakte folgende biologische Aktivitäten untersucht: antioxidative Wirkungen (Wu et al., 2004; Luo et al., 2004), neuroprotektive Wirkungen gegen Beta-Amyloid-Neurotoxizität (Yu et al., 2005), die Verbesserung der Hautstruktur (Zhao, Alexeev et al., 2005), der Einfluss auf das hämatopoetische System im Sinne einer Anregung der Bildung von Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor G-CSF (Gong et al., 2005), antiproliferative Wirkungen (Zhang et al., 2005; Li et al., 2009) und immunmodulatorische Wirkungen (Chen et al., 2008).

An Versuchstieren wurden Untersuchungen mit nur zum Teil näher charakterisierten Extrakten zu folgenden biologischen Wirkungen durchgeführt: hypoglykämische und hypolipidämische Wirkungen an Kaninchen bzw. Ratten (Zhao, Li et al., 2005; Luo et al., 2004), neuroprotektive Aktivität an retinalen ganglionären Zellen (Chan et al., 2007) , antioxidative Wirkung, d.h. der Schutz gegen Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität (Xin et al., 2007), der Einfluss auf das hämatopoetische System im Sinne einer Verbesserung des Blutbildes nach Chemo- oder Strahlentherapie (Gong et al., 2005) und immunmodulatorische Wirkungen (Gan et al., 2004).

Ratten wurde 14 Tage lang ein Gojibeeren-Saft („GoChi“) mit dem Futter verabreicht. Jeweils zehn Tiere (fünf männlich, fünf weiblich) gehörten zu der Kontrollgruppe bzw. den drei Behandlungsgruppen (Amagase et al., 2008b). In den Verum-Gruppen wurden jeweils 10 ml/kg KG gegeben, in den Dosierungen 100 % (= unverdünnter „GoChi“-Saft), 30 % und 10 %. Bei der höchsten Dosis (100 % = unverdünnter Gojibeeren-Saft) wurden keine Todesfälle und keine Organschäden innerhalb des Beobachtungszeitraums festgestellt, außerdem wurden keine histopathologischen Veränderungen ermittelt, die auf toxische Wirkungen des Gojibeeren-Extraktes hindeuten (Amagase, 2008b).

Sowohl in den Studien am Menschen wie auch in den *In-vitro*- und tierexperimentellen Studien – soweit verfügbar – gibt es keine Hinweise auf schädliche Wirkungen der Gojibeeren. Bislang sind keine Vergiftungsfälle mit Gojibeeren bekannt geworden (Frohne et al., 2004; BfR, 2007; Potterat, 2010).

1.2.10.3 Toxikologisch relevante Inhaltsstoffe der Gojibeeren

1.2.10.3.1 Tropanalkaloide

Verschiedene Werke zur Toxikologie von Pflanzen weisen auf toxische Wirkungen für Gojibeeren – ebenso wie für andere Pflanzenteile von *L. barbarum* – hin (Roth et al., 2008; Rolloff et al., 2006) und berufen sich auf eine Untersuchung von 1890 (zitiert in Frohne et al., 2004). Als toxikologisch relevante Inhaltsstoffe werden dort Hyoscyamin und andere Alkaloide angesehen.

In einer Arbeit wurden Proben von *Lycium barbarum* indischer Herkunft systematisch (d.h. Wurzeln, Schösslinge und Früchte) auf das Vorkommen von Tropanalkaloiden untersucht. Mittels DC und Besprühen der DC-Platte mit Dragendorff’s Reagens, IR und Schmelzpunktbestimmung wurden Atropin und Hyoscyamin nachgewiesen. Eine quantitative Bestimmung wurde mithilfe eines photometrischen Tests durchgeführt und dabei für die Früchte ein Gehalt von 9.500 µg/g Atropin und 2.900 µg/g Hyoscyamin, gesamt also 12.400 µg/g (bezogen auf die getrockneten Früchte), ermittelt (Harsh, 1989). Diese Studie weist einige Mängel auf: so wurde das Pflanzenmaterial nicht botanisch einwandfrei durch einen Experten zugeordnet, außerdem könnten mithilfe der photometrischen Methode auch andere Stickstoff-haltige Verbindungen erfasst werden, die kein Tropan-Grundgerüst aufweisen. Außerdem ist nicht nachvollziehbar, wie die Autoren Hyoscyamin (gemeint ist wohl das S-[-]Hyoscyamin) und Atropin (ein Racemat aus S[-]-Hyoscyamin und R-[+]-Hyoscyamin) nebeneinander dünnschichtchromatographisch auf einer Kieselgel-Platte nachweisen können.

In einer Dissertation aus dem Jahre 2005 (Peng, 2005) wurde mithilfe eines Botanikers gezeigt, dass die von Harsh (1989) untersuchte *Lycium*-Beere nicht *L. barbarum*, sondern einer anderen Art zuzuordnen ist. Aufgrund morphologischer Merkmale und des Sammelgebietes in Indien soll es sich bei der von Harsh (1989) untersuchten Droge um Beeren von *Lycium europaeum* handeln. LC-MS/MS-Untersuchungen ergaben einen Atropin-Gehalt von 0,59 µg/g für die Früchte von *L. europaeum* aus Indien, während in den Früchten von *L. bar-*

barum (Gojibeeren) aus China der Atropin-Gehalt unterhalt der Nachweisgrenze von 0,01 µg/g lag.

Auch in einer anderen, neueren Untersuchung wurde mithilfe einer HPLC-MS-Methode nur eine geringe Menge an Atropin gefunden (Adams et al., 2006); in den untersuchten acht Proben von Gojibeeren (von *L. barbarum*) lag der höchste Wert für Atropin bei 0,019 µg/g bezogen auf die getrocknete Gojibeere, für sieben Proben war der Wert <0,01 µg/g. Die letale Dosis für Atropin (Muskarin-Rezeptor-Antagonist) liegt bei 60–100 mg (Marquardt et al., 2004), sodass extrem hohe Mengen an Gojibeeren verzehrt werden müssen, um sich dem toxischen Bereich anzunähern. Die Autoren betonen jedoch, dass nur Pflanzen aus einem Anbau verwendet werden sollten, die auf ihren Gehalt an Atropin überprüft worden sind (Adams et al., 2006).

Therapeutisch wird Atropinsulfat peroral bei Erwachsenen in Dosierungen von 0,5–1,0 mg verwendet (Marquardt et al., 2004), entsprechend 200–400 µg Atropin-Base; bei Kindern können Dosierungen von 0,1 mg Atropinsulfat (entsprechend 40 µg Atropin-Base) bereits pharmakologisch wirksam sein.

Ein Maximal-Gehalt von 30 ng/g für Atropin/S(-)-Hyoscyamin in Gojibeeren wurde unter Bezugnahme auf eine Niedrigdosierung im Arzneimittelbereich ermittelt: Die niedrigste bekannte arzneiliche perorale Hyoscyaminsulfat-Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis <12 Jahren beträgt ½ Tablette à 0,125 mg als Einzeldosis (bis maximal 0,75 mg/Tag; siehe Präparate Levsin® und Levbid®). Die maximale Dosis pro Tag beträgt somit 304,45 µg Hyoscyamin-Base oder umgerechnet auf ein Kleinkind (2 Jahre, 10 kg Körpergewicht) 30,4 µg/kg KG/Tag bzw. auf ein Schulkind (10 Jahre, 35 kg KG) 8,7 µg/kg KG/Tag.

Unter der Annahme eines Atropin/S(-)-Hyoscyamin-Gehaltes von 30 ng/g in Gojibeeren und eines Verzehrs von 50 g Gojibeeren ergibt sich eine Aufnahmemenge an Atropin/S(-)-Hyoscyamin (als Base) von 1,5 µg/Tag bzw. für ein Schulkind von 0,04 µg/kg KG/Tag. Diese Dosis ist für Schulkinder ca. 2–3 Zehnerpotenzen unterhalb einer arzneilich wirksamen Dosis.

1.2.10.3.2 Zeaxanthin bzw. seine Derivate

Für Zeaxanthin und Lutein als mögliche Hydrolyseprodukte von Zeaxanthindipalmitat bzw. eines unbekannten Luteinesters liegen bereits Sicherheitsbewertungen durch das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) und die EFSA vor.

Für Lutein aus einer pflanzlichen Quelle kam die EFSA in der Stellungnahme (EFSA, 2006) nach Bewertung der toxikologischen Daten zu dem Schluss, dass die Aufnahme von bis zu 2 mg Lutein pro Tag als sicher anzusehen sei. Insofern kann die Lutein-Menge in bis zu 50 g Gojibeeren, die nach Hydrolyse von Luteinestern aufgenommen wird, als sicher gelten (ca. 2 mg/Tag).

Das JECFA hat einen ADI-Wert (ADI = acceptable daily intake) von 0 bis 2 mg/kg für Lutein festgelegt und aufgrund der Strukturähnlichkeit auf Zeaxanthin angewendet (JECFA, 2005), was bei einem Menschen einer Aufnahme von 120 mg Zeaxanthin pro Tag entsprechen würde. Dieser Wert wird – wie oben dargestellt – bei Verzehr von einer Menge von bis zu 50 g Gojibeeren pro Tag nicht erreicht.

Synthetisches Zeaxanthin als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln wurde im Rahmen eines Antrags gemäß der Novel-Food-Verordnung (EG) Nr. 258/97 von der EFSA bewertet (EFSA, 2008), wobei hier die Aufnahme von bis zu 20 mg pro Tag zur Diskussion

stand. In der Stellungnahme betonte die EFSA, dass die durchschnittliche Aufnahme von Zeaxanthin aus der Nahrung in Europa schätzungsweise 0,2–0,9 mg/Tag betragen würde und bei Personen, die hohe Mengen an Zeaxanthin-reichem Gemüse und Obst verzehren würden, bei 1,8 mg/Tag (95. Perzentil) liegen würde. Laut EFSA wären die Aufnahmemengen für Erwachsene bei der vorgeschlagenen Verwendung bis zu 100-mal höher als die durchschnittliche Aufnahme aus natürlichen Quellen. Es seien in den tierexperimentellen und *In-vitro* Studien mit Zeaxanthin zwar keine schädlichen Wirkungen und keine Gentoxizität festgestellt worden, Studien zur chronischen Toxizität und Karzinogenität seien aber nicht durchgeführt worden. Schädliche Wirkungen am Menschen wären in Dosierungen von 10–30 mg für einen Zeitraum von bis 4–6 Monaten nicht festgestellt worden. Allerdings sei bekannt, dass β-Carotin bei starken Rauchern das Risiko für Lungenkrebs erhöhe. Zwar gäbe es keine Hinweise auf ähnliche Effekte für in Lebensmitteln vorkommendes Zeaxanthin. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten könne nicht abgeschätzt werden, ob zusätzliches synthetisches Zeaxanthin in der vorgeschlagenen Verwendungsmenge das Lungenkrebsrisiko bei starken Rauchern erhöhen würde, wie es für β-Carotin berichtet wurde. Die vorgeschlagene Verwendungsmenge von bis zu 20 mg/Tag an synthetischem Zeaxanthin sei zwar im Bereich des Gruppen-ADI-Wertes des JECFA von 0–2 mg/kg Körpergewicht für Lutein und synthetisches Zeaxanthin, jedoch sah das EFSA-Bewertungsgremium die vorliegenden toxikologischen Daten zu synthetischem Zeaxanthin für die Ableitung eines ADI-Wertes nicht als ausreichend an. Die Sicherheit von Zeaxanthin als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln bei einer vorgeschlagenen Verwendungsmenge von bis zu 20 mg/Person/Tag sei daher nicht erwiesen. Die berechnete tägliche Aufnahmemenge für Zeaxanthin bei Verzehr von bis zu 50 g Gojibeeren/Tag beträgt bis zu 66 mg/Tag (Tabelle 2.3) und ist damit ca. 70- bis 330-mal höher als die geschätzte durchschnittliche Aufnahme aus natürlichen Quellen.

1.2.10.3.3 β-Carotin

Das Scientific Committee on Food (SCF) der Europäischen Kommission hat keinen tolerable upper intake level für synthetisches β-Carotin abgeleitet (SCF, 2000). Eine Äußerung des SCF zu „natürlichem“ β-Carotin bzw. β-Carotin in einer natürlichen Matrix liegt nicht vor. Die in 50 g Gojibeeren enthaltene Menge an natürlichem β-Carotin von 1,2 mg gibt keinen Anlass zu Bedenken.

1.2.10.3.4 „*Lycium-barbarum*-Polysaccharide“

Hierfür liegen keine Angaben zur Verträglichkeit, Sicherheit bzw. Toxizität vor. Ferner besteht diese Fraktion aus vielen Einzelstoffen, die noch nicht ausreichend charakterisiert sind. Ein Rückschluss von vergleichbaren Polysacchariden in anderen Pflanzen bzw. Pflanzenteilen auf die in Gojibeeren enthaltenen Polysaccharide ist daher nicht möglich.

1.2.10.3.5 Betain

Im Rahmen eines Antrags gemäß Novel-Food-Verordnung wurde Betain als Lebensmittelzutat mit Aufnahmemengen von bis zu 4 g/Tag von der EFSA bewertet (EFSA, 2005). Die übliche Aufnahmemenge von Betain mit der Nahrung beträgt ca. 0,5 g/Tag und kann bei Verzehr von Meerestieren höher sein (bis 2,5 g/Tag). Nach Bewertung der vorliegenden Studien kam die EFSA zu dem Schluss, dass einige Fragen ungeklärt seien und kein NOAEL-Wert aus den subakuten/subchronischen Studien ableitbar sei. Außerdem würden die Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität fehlen, sodass kein ADI-Wert abgeleitet werden könne. Aus diesem Grund wurde Betain in Aufnahmemengen von bis zu 4 g/Tag nicht akzeptiert. In der gesundheitlichen Bewertung des niederländischen Rijksinstituut voor Volks-

gezondheid en Milieu wurde ein Betain-Gehalt von 0,1 % in Gojibeeren angegeben (Rijksinstitut voor Volkgezondheid en Milieu, 2004). Umgerechnet auf eine Verzehrsmenge von 50 g Gojibeeren würde das einer Aufnahme von 0,05 g/Tag entsprechen, wobei die übliche Aufnahmemenge von 0,5 g/Tag leicht erhöht sein würde, aber immer noch unterhalb des Wertes von 2,5 g/Tag (Verzehr von Meerestieren) liegt. Schädliche Wirkungen durch die mit dem Verzehr von Gojibeeren verbundene Aufnahme von Betain sind daher nicht zu erwarten.

1.2.10.4 Interaktionen mit anderen Stoffen (Lebensmittel, Arzneimittel)

Eine mögliche Interaktion von Inhaltsstoffen der Gojibeeren mit Warfarin wurde in zwei Publikationen beschrieben. Eine 61-jährige chinesische Patientin mit Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Veränderungen der Trikuspidalklappe nahm Warfarin neben einigen anderen Medikamenten (Benazepil, Atenolol, Digoxin, Fluvastatin) ein. Nach dem Verzehr eines konzentrierten Tees aus Gojibeeren (Zubereitung: 5 g Früchte in 100 ml Wasser gekocht, bis das Volumen auf 30 ml verringert war; der Extrakt wurde dann filtriert) über einen Zeitraum von vier Tagen zeigte die Patientin eine erhöhte Blutungsneigung, wie anhand des INR (International Normalised Ratio)-Wertes nachgewiesen werden konnte (Anstieg des INR-Wertes von 2–3 auf 4,1). Nach Absetzen des Tees war der INR-Wert wieder im normalen Bereich. Mithilfe von humanen Lebermikrosomen konnte eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch Gojibeeren-Tee bestätigt werden. Die Autoren halten es für möglich, dass CYP 2C9, das auch für den Stoffwechsel von Warfarin wichtig ist, beeinflusst wird, es kommen jedoch auch andere Mechanismen infrage. Die Autoren schlagen vor, dass Patienten mit einer Warfarin-Medikation die Gojibeeren vorsorglich meiden sollten (Lam et al., 2001).

Ein zweiter Fall wurde im Jahre 2008 zu einer möglichen Wechselwirkung von Warfarin und der Aufnahme von *Lycium barbarum* L. bekannt, wobei keine Angaben zu dem eingenommenen Pflanzenteil gemacht wurden. Eine 80-jährige chinesische Patientin mit Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Bluthochdruck, zerebrovaskulärer Beeinträchtigung und Herzrrhythmusstörungen) nahm als Medikamente Nifedipin, Glibenclamid, Metformin, Lorazepam und eine genau festgelegte Dosis Warfarin ein. Nach dem Verzehr eines konzentrierten Tees mit *L. barbarum* über einen Zeitraum von zwei Tagen (drei Tassen pro Tag, ca. 30 g am ersten Tag, zwei Tassen pro Tag mit geschätzten 20 g am zweiten Tag) stieg der INR-Wert von 2,05–3,56 auf 4,97. Nach Verzicht auf den Gojibeeren-Tee normalisierte sich der INR-Wert. Einige Monate später stieg der INR-Wert erneut an auf einen Wert von 3,86, nachdem die Patientin wieder einen *L.-barbarum*-haltigen Tee (vier Tassen mit geschätzten 40 g) eingenommen hatte. Nach Absetzen des Tees ging der INR-Wert wieder auf normale Werte zurück. Der Patientin wurde nahegelegt, in Zukunft auf die Aufnahme von *Lycium-barbarum*-haltigen Tees zu verzichten (Leung et al., 2008).

Auf eine mögliche Interaktion von *Lycium*-Pflanzenteilen und Warfarin wurde auch in einer Datenbank hingewiesen. Darin wird berichtet, dass es Hinweise gäbe, dass *Lycium*-Pflanzenteile CYP 2C9 hemmen könnten, was sich in einer erhöhten Plasmakonzentration von Warfarin oder anderen Arzneistoffen, die über CYP2C9 abgebaut werden (Amitryptilin, Diazepam, Estradiol, Tacrin, Verapamil etc.), äußern könnte. Bei gleichzeitiger Gabe von *Lycium*-Pflanzenteilen mit Warfarin seien Dosisanpassungen möglicherweise erforderlich (Natural Medicines Database, 2006). Da keine Literaturangaben gemacht werden, ist nicht klar, ob der Warnung die Publikation von Lam et al. (2001) zugrunde liegt oder ob es noch weitere, nicht publizierte Fälle von Interaktionen zwischen *Lycium*-Pflanzenteilen und Warfarin oder anderen CYP 2C9-Substraten gegeben hat.

1.2.10.5 Identifikation von potentiell gefährdeten Subpopulationen

Es sind wenige Fälle von allergischen Reaktionen (Urticaria-artig oder mit papulärem Ausschlag) bekannt geworden. Schwangere sollen nach Angaben in chinesischen Fachbüchern Gojibeeren nicht einnehmen. Ferner wird empfohlen, dass Patienten mit Diarrhoe, Fieber, Arthritis und starken Entzündungen keine Gojibeeren verzehren sollten, obwohl es hierfür keine Begründung gibt (Potterat, 2010; Hoffmann-Bohm et al., 2008). Originalpublikationen hierzu sind nicht verfügbar.

1.2.11 Risikocharakterisierung

Gojibeeren werden seit Jahrhunderten in der TCM arzneilich verwendet, sodass pharmakologisch aktive Inhaltsstoffe enthalten sein könnten. Die meisten Publikationen zu Humanstudien (wie auch zu *In-vitro*-Studien und *In-vivo*-Studien an Tieren) liegen in chinesischer Sprache vor; zum Teil ist ein Abstract vorhanden, allerdings sind dort keine Angaben zu schädlichen Wirkungen enthalten. Die meisten verfügbaren Humanstudien wurden zum Nachweis von Wirkungen, nicht aber zur Sicherheit durchgeführt. In einigen Studien gibt es den Hinweis, dass keine unerwünschten Wirkungen im Studienzeitraum beobachtet wurden.

Bislang sind keine Vergiftungsfälle mit Gojibeeren bekannt geworden. Die toxikologischen Informationen zu Gojibeeren bzw. den Inhaltsstoffen sind für eine gesundheitliche Bewertung jedoch nicht ausreichend. Tierexperimentelle Studien zur Kurz- und Langzeittoxizität sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität liegen nicht vor. Es liegen auch keine *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Gentoxizität vor. In zwei Fallberichten wurden Interaktionen von Inhaltsstoffen der Gojibeeren und Warfarin beschrieben, die auf eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus (Hemmung von Cytochrom P450 2C9) zurückgeführt wurden.

Außerdem ist das verwendete Drogenmaterial nicht eindeutig beschrieben; so ist häufig nicht klar, ob als Gojibeeren die Früchte von *L. barbarum* oder einer anderen *Lycium*-Art, wie z.B. *L. chinense*, verwendet wurden. Darüber hinaus besteht die Gefahr von Verwechslungen mit den Beeren anderer *Lycium*-Arten.

Von den Gojibeeren sind viele Inhaltsstoffe in Art und Menge bekannt. Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint Atropin/S-(-)-Hyoscyamin gar nicht oder nur in sehr geringer Menge vorhanden zu sein, die aufgrund der vorliegenden Daten nicht über 20 ng/g bezogen auf die (getrockneten) Gojibeeren liegt; die aufgenommene Atropin-Menge pro Tag ist (weit) unterhalb der Menge, die für einen therapeutischen Effekt benötigt wird. Das Xanthophyll Zeaxanthindipalmitat kommt in erheblicher Menge in den Gojibeeren vor, wobei im Gastrointestinal-Trakt [vermutlich?] eine Hydrolyse zu Zeaxanthin stattfindet. Bis zu 66 mg Zeaxanthin werden bei Verzehr einer Menge von 50 g Gojibeeren aufgenommen, wobei dieser Wert bis zu 100-mal höher als die durchschnittliche Aufnahmemenge aus natürlichen Quellen ist. Allerdings wird der ADI-Wert des JECFA von 0 bis 2 mg/kg Körpergewicht für Zeaxanthin nicht überschritten, auch wenn mit der Nahrung noch weitere Xanthophylle aufgenommen werden sollten. Die EFSA hat jedoch die vorliegenden toxikologischen Daten für die Ableitung eines ADI-Wertes bisher nicht als ausreichend erachtet und die Sicherheit von synthetischem Zeaxanthin als Bestandteil von Nahrungsergänzungsmitteln bei einer vorgeschlagenen Verwendungsmenge von bis zu 20 mg/Person/Tag nicht bestätigt.

Bei Verzehr von bis zu 50 g Gojibeeren pro Tag resultieren Aufnahmemengen von 1,2 mg an β-Carotin, die keinen Anlass zu Bedenken geben. Bei einem Gehalt von 0,1 % werden mit 50 g Gojibeeren 0,05 g/Tag Betain zusätzlich aufgenommen. Die übliche Aufnahmemenge von 0,5 g/Tag wäre leicht erhöht, liegt aber noch deutlich unter einer Aufnahmemenge von 4 g/Tag, die von der EFSA (EFSA, 2005) nicht als sicher bewertet werden konnte.

Keine Aussagen können derzeit zu den sogenannten „*Lycium-barbarum*-Polysacchariden“ gemacht werden. In den letzten Jahren wurde intensiv an der Strukturaufklärung der einzelnen Komponenten gearbeitet; es liegen keine toxikologischen Daten, aber auch keine Ergebnisse aus klinischen Studien vor.

Genaue Angaben zu den Inhaltsstoffen von Gojibeeren-Saft, der aus den frischen, reifen Früchten hergestellt wird, sind nicht verfügbar; es ist anzunehmen, dass das Inhaltsstoffspektrum dem der (getrockneten) Gojibeeren weitgehend entspricht.

Es sind keine Daten für Risikogruppen (Kinder, Schwangere) vorhanden.

Die Sicherheitsbewertung der (getrockneten) Gojibeeren sowie der aus frischen, reifen Früchten hergestellten Gojibeeren-Säfte gemäß den Leitlinien der EFSA anhand der verfügbaren Daten führt auf Level A zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich ist.

Toxikologische Daten (Kurzzeit- und Langzeitstudien, Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sowie Daten zur Gentoxizität) sind nicht vorhanden. Tierexperimentelle Studien für die Aufnahme von Gojibeeren in höherer Dosierung fehlen, sodass keine Aussagen über Effekte bzw. zum Wirkprofil möglich sind. Untersuchungen am Menschen zum Verzehr von Gojibeeren in größeren Mengen und über einen längeren Zeitraum liegen nicht vor.

Für die Bewertung ist gemäß den Leitlinien der EFSA darüber hinaus von Bedeutung, ob die Daten belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind. Zwar hat die UK Food Standards Agency festgestellt, dass Gojibeeren bereits vor dem Inkrafttreten der Novel-Food-Verordnung (VO [EG] Nr. 258/97; „Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten“) in der EU auf dem Markt gewesen sind, doch gibt es keine Daten, die den Verzehr in der EU in größerem Umfang für längere Zeit belegen. Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor. Repräsentative und verlässliche Verzehrsdaten aus anderen Kulturkreisen fehlen ebenfalls. Aufgrund der fehlenden Daten zum historischen Verzehr, insbesondere zur Dauer und Häufigkeit sowie zu den Verzehrsmengen, kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse bei der gesundheitlichen Bewertung von Gojibeeren nicht angewendet werden.

1.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit besteht bezüglich folgender wichtiger Punkte:

- Sicherheit von Zeaxanthin bei einer Aufnahmemenge von ca. 66 mg nach Verzehr von 50 g getrockneten Gojibeeren
- fehlende Daten zur Toxikologie und zur Exposition bei bisheriger Anwendung
- Dosisbereich, in dem pharmakologische und toxische Wirkungen auftreten
- Interaktion von Inhaltsstoffen der Gojibeeren mit Warfarin

Trotz der aufgeführten Unklarheiten hinsichtlich gesundheitlicher Aspekte ist aus unserer Sicht eine Zuordnung der (getrockneten) Gojibeeren sowie der aus frischen, reifen Früchten hergestellten Gojibeeren-Säfte zu einer der drei Listen der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 nicht erforderlich.

1.4 Referenzen

Adams M, Wiedenmann M, Tittel G, Bauer R (2006). HPLC-MS trace analysis of atropine in *Lycium barbarum* berries. Phytochem Anal. 17: 279–283.

Altintas A, Kosar M, Kirimer N (2006). Composition of the essential oils of *Lycium barbarum* and *L. ruthenicum* fruits. Chem Nat Compd. 42: 24–25.

Amagase H, Nance DN (2008a). A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study of the general effects of a standardized *Lycium barbarum* (Goji) Juice, GoChi™. J Altern Compl Med. 14: 403–412.

Amagase H (2008b). General toxicity and histological analysis from acute toxicological sutdy of a standardized *Lycium barbarum* (Goji) juice (GoChi™) in rodents. FASEB Journal 22: lb722 (Abstract) und Posterbeitrag beim Kongress „Experimental Biology", San Diego, 05.–08.04.2008.

Amagase H, Sun B, Borek C (2009a). *Lycium barbarum* (goji) juice improves in vivo antioxidant biomarkers in serum of health adults. Nutr Res. 29: 19–25.

Amagase H, Sun B, Nance DM (2009b). Immunomodulatory effects of a standardized *Lycium barbarum* fruit juice in Chinese older healthy human subjects. J Med Food. 12: 1159–1165.

Benzie IFF, Chung WY, Wang J, Richelle M, Bucheli P (2006). Enhanced bioavailability of zeaxanthin in a milk-based formulation of wolfberry (Gou Qi Zi; Fructus barbarum L.). Br J Nutr. 96: 154–160.

BfR-Stellungnahme (2007). Gesundheitliche Bewertung von Goji Beeren (*Lycium barbarum*). Gesch.-Z.: 5-2211-4430444.

Breithaupt DE, Weller P, Wolters M, Hahn A (2004). Comparison of plasma responses in human subjects after the ingestion of 3R,3R'-zeaxanthin dipalmitate from wolfberry (*Lycium barbarum*) and non-esterified 3R,3R'-zeaxanthin using chiral high-performance liquid chromatography. Br J Nutr. 91: 707–713.

Burke DS, Smidt CR, Vuong LT (2005). *Momordica cochinchinensis*, *Rosa roxburghii*, wolfberry, and sea buckthorn – highly nutritional fruits supported by tradition and science. Curr Topics Nutraceut Res. 3: 259–266.

Chan H-C, Chang RC-C, Ip AK-C, Chiu K, Yuen W-H, Zee S-Y, So K-F (2007). Neuroprotective effects of *Lycium barbarum* Lynn on protecting retinal ganglion cells in an ocular hypertension model of glaucoma. Exp Neurol. 203: 269–273.

Chen Z, Tan BKH, Chan SH (2008). Activation of T lymphocytes by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. Int Immunopharm. 8: 1663–1671.

Cheng CY, Chung WY, Szeto YT, Benzie IFF (2005). Fasting plasma zeaxanthin response to Fructus barbarum L. (wolfberry; Kei Tze) in a food-based human supplementation trial. Br J Nutr. 93: 123–130.

Chu QC, Jiang LM, Ye JN (2010). Determination of phenols in Fructus lycii by capillary electrophoresis with electrochemical detection. J Anal Chem. 65: 103–108.

EFSA (2005). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrtition and allergies on a request from the Commission related to an application concerning the use of betaine as a novel food in the EU. Request No. EFSA-Q-2004-090. EFSA Journal. 191: 1–17.

EFSA (2006). Lutein for use in foods for particular nutritional uses. Question No. EFSA Q-2003-128. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the Commission. EFSA Journal. 315: 1–12.

EFSA (2008). Opinion of the safety of „synthetic Zeaxanthin as an ingredient in food supplements“. Question No. EFSA Q-2007-078. Scientific opinion of the panel on dietetic products, nutrition and allergies. EFSA Journal. 728: 1–27.

Food Standards Agency (2007). Gojiberries.
www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/gojiberriesrep.pdf (Stand: 12.04.2010).

Frohne D, Pfänder HJ (2004). Giftpflanzen: Ein Handbuch für Apotheker, Ärzte, Toxikologen und Biologen. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, Stuttgart, 5. Auflage.

Gan L, Zhang SH, Yang XL, Xu HB (2004). Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum*. Intern Immunopharmacol. 4: 563–569.

Gao Z, Ali Z, Khan IA (2008). Glycerogalactolipids form the fruit of *Lycium barbarum*. Phytochem 69: 2856–2861.

Gong H, Shen P, Jin L, Xing C, Tang F (2005). Therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) on irradiation or chemotherapy-induced myelosuppressive mice. Cancer Biother Radiopharm. 20: 155–161.

Harsh ML (1989). Tropane alkaloids from *Lycium barbarum* Linn., in vivo and in vitro. Curr Sci. 58: 817–818.

Hiserodt RD, Adedeji J, John TV, Dewis ML (2004). Identification of monomenthyl succinate, monomenthyl glutarate, and dimenthyl glutarate in nature by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Agric Food Chem. 52: 3536–3541.

Hoffmann-Bohm K, Mechler E (2008). Lycii fructus. In: Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, Online-Version, Springer-Verlag, Heidelberg.

Hou JP, Jin Y (Hrgs.) (2005). The healing power of Chinese herbs and medicinal recipes. The Haworth Integrative Healing Press, An Imprint of the Haworth Press, Inc., New York, London, Oxford, 152–153.

Inbaraj BS, Lu H, Hung CF, Wu WB, Lin CL, Chen BH (2008). Determination of carotenoids and their esters in fruits of *Lycium barbarum* Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS. J Pharm Biomed Anal. 47: 812–818.

Inbaraj BS, Lu H, Kao TH, Chen BH (2010). Simultaneous determination of phenolic acids and flavonoids in *Lycium barbarum* Linneaus by HPLC-DAD-ESI-MS. J Pharm Biomed Anal. 51: 549–556.

JECFA (2005). Zeaxanthin (synthetic). In: WHO Technical Report Series 928: Evaluation of certain food additives. 63. Bericht des Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Genf, Seiten 45–47. Elektronische Version: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_928.pdf (Stand: 28.07.2010).

Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA (2001). Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. Ann Pharmacother. 35: 1199–1201.

Lam K-W, But P (1999). The content of zeaxanthin in Gou Qi Zi, a potential health benefit to improve visual acuity. Food Chem. 67: 173–176.

Le K, Chiu F, Ng K (2007). Identification and quantification of antioxidants in Fructus lycii. Food Chem. 105: 353–363.

Leung AY, Foster S (2003). Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.

Leung H, Hung A, Hui ACF, Chan TYK (2008). Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. Food Chem Toxicol. 46: 1860–1862.

Leung IYF, Tso MOM, Li WWY, Lam TT (2001). Absorption and tissue distribution of zeaxanthin and lutein in Rhesus monkeys after taking Fructus lycii (Gou Qi Zi) extract. Invest Ophthalmol Vis Sci. 42: 466–471.

Li G, Sepkovic DW, Bradlow HL, Telang NT, Wong YC (2009). *Lycium barbarum* inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favourably altering estradiol metabolism. Nutr Cancer. 61: 408–414.

Luo Q, Cai Y, Yan J, Sun M, Corke H (2004). Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from *Lycium barbarum*. Life Sci. 76: 137–149.

Marquardt H, Schäfer S (2004). Lehrbuch der Toxikologie. Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft mbH, Stuttgart, 945-947.

Merz KW, Stolte H (1960). Über Inhaltsstoffe von *Lycium*-Arten. Planta Med. 8: 121–126.

Ministerie van VWS (2004). Advies Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. 16. November 2004; www.vwa.nl/txmpub/files/?p_file_id=10785 (Stand: 06.05.2010).

Natural Medicines comprehensive database (2006). Therapeutic Research Faculty, Stockton, USA, 9. Auflage.

Peng Y (2005). Pharmacognostical study of *Lycium* species. Dissertation. Hong Kong Baptist University.

Peng Y, Ma C, Li Y, Leung KSY, Jiang ZH, Zhao Z (2005). Quantification of zeaxanthin dipalmitate and total carotenoids in *Lycium* fruits (Fructus Lycii). Plants Foods Hum Nutr. 60: 161–164.

Potterat O, Hamburger M (2008). Goji juice: A novel miraculous cure for longevity and well-being? A review of composition, pharmacology, health-related claims and benefits. Schweiz Zschr GanzheitsMedizin. 20: 399–405.

Potterat O (2010). Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. Planta Med. 76: 7–19.

Rijksinstitut voor Volkgezondheid en Milieu (2004). Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting SIR. Advies. *Lycium barbarum*. 06.10.2004.
www.vwa.nl/txmpub/files/?p_file_id=10788 (Stand: 06.05.2010).

Roloff A, Bärtels A (2006). Flora der Gehölze. Bestimmung, Eigenschaften und Verwendung. Verlag E. Ulmer, Stuttgart.

Roth L, Daunderer M, Kormann K (2008). Giftpflanzen – Pflanzengifte. 5. Auflage. Nikol Verlag, Hamburg.

SCF (2000). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene. Europäische Kommission, Generaldirektion für Gesundheit und Verbraucherschutz, Dokument SCF/CS/NUT/UPPLEV/37 Final. Elektronische Version: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80b_en.pdf (Stand: 28.07.2010).

Stöger EA, Friedl F (Hrsg.) (2003). Arzneibuch der Chinesischen Medizin; Monographien des Arzneibuches der Volksrepublik China 1990, 1995 und 2000. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

Toyoda-Ono Y, Maeda M, Nako M, Yoshimura M, Sugiura-Tomimori N, Fukami H (2004). 2-O-(β-D-glucopyranosyl)ascorbic acid from *Lycium* fruit. J Agric Food Chem. 52: 2092–2096.

Wang CC, Chang SC, Chen BH (2009). Chromatographic determination of polysaccharides in *Lycium barbarum* Linnaeus. Food Chem. 116: 595–603.

Wang CC, Chang SC, Inbaraj BS, Chen BH (2010). Isolation of carotenoids, flavonoids and polysaccharides form *Lycium barbarum* L. and evaluation of antioxidant activity. Food Chem. 120: 184–192.

Weller P, Breithaupt DE (2003). Identification and quantification of zeaxanthin esters in plants using liquid chromatography-mass spectrometry. J Agric Food Chem. 51: 7044–7049.

WKF-Liste (2010). Inventarliste Lebensmitteldrogen. Wirtschaftsvereinigung Kräuter- und Früchtetee e.V.

Wu S-J, Ng L-T, Lin C-C (2004). Antioxidant activities of some common ingredients of traditional Chinese medicine, *Angelica sinensis*, *Lycium barbarum* and *Poria cocos*. Phytother Res. 18: 1008–1012.

Xie C, Xu LZ, Li XM, Li KM, Zhao BH, Yang SL (2001). [Studies on chemical constituents in fruit of *Lycium barbarum* L.]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 26: 323–324 (nur Abstract verfügbar).

Xin Y-F, Zhou G-L, Deng Z-Y, Chen Y-X, Wu Y-G, Xu P-S, Xuan Y-X (2007). Protective effect of *Lycium barbarum* on doxorubicin-induced cardiotoxicity. Phytother Res. 21: 1020–1024.

Yin G, Dang Y (2008). Optimization of extraction technology of the *Lycium barbarum* polysaccharides by Box-Behnken statistical design. Carbohaydr Polymers. 74: 603–610.

Yu M-S, Leung SK-Y, Lai S-W, Che C-M, Zee S-Y, So K-F, Yuen W-H, Chang RC-C (2005). Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine *Lycium barbarum* against β-amyloid peptide neurotoxicity. Exp Gerontol. 40: 716–727.

Zhang KYB, Leung HW, Yeung HW, Wong RNS (2001). Differentiation of *Lycium barbarum* from its related *Lycium* species using random amplified polymorphic DNA. Planta Med. 67: 379–381.

Zhang M, Chen H, Huang J, Li Z, Zhu C, Zhang S (2005). Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on human hepatoma QGY7703 cells: Inhibition of proliferation and induction of apoptosis. Life Sci. 76: 2115–2124.

Zhao H, Alexeev A, Chang E, Greenburg G, Bojanowski K (2005). *Lycium barbarum* glycoconjugates: effects on human skin and cultured dermal fibroblasts. Phytomed. 12: 131–137.

Zhao R, Li Q, Xiao B (2005). Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the improvement of insulin resistance in NIDDM rats. Yakukgaku Zasshi. 125: 981–988.

Zhu M, Jinggang M, ChangSheng H, Haiping X, Ning M, Caijiao W (2010). Extraction, characterization of polysaccharides form *Lycium barbarum* and its effect on bone gene expression in rats. Carbohydr Polymers. Doi:10.1016/j.carbpol.2009.11.038.

Zou C, Zhao Q, Chen CX, He YN (1999). New dopamine derivative from *Lycium barbarum*. Chin Chem Lett. 10: 131–132.

2 *Artemisia absinthium* (Wermut)

2.1 Ergebnis[10]

Aus der Risikocharakterisierung von Wermutkraut ergibt sich ein Risiko für den Verbraucher durch den Konsum von Aufgüssen aus reinem Wermutkraut oder von Aufgüssen aus Kräuterteemischungen, die Wermutkraut mit hohen Thujon[11]-Gehalten enthalten, da bereits bei einem Verzehr von 1 bzw. 2 Tassen Aufguss täglich die tolerierbare Menge Thujon (d.h. der TMDI von 10 µg/kg KG/Tag) überschritten werden kann.

Recherchen in Rezeptdatenbanken ergaben keine Rezepturen mit Wermut als Gewürzkraut. Wermut als Gewürzkraut wird daher nicht weiter in dieser Bewertung betrachtet.

Zur Expositionshöhe von Wermutkraut aus Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine belastbaren Daten vor.

Die Risikobewertung des Krauts von *Artemisia absinthium* anhand der verfügbaren Daten auf Level A (entsprechend der Leitlinie der EFSA) ergibt Sicherheitsbedenken für die Verwendung von Wermutkraut als Kräutertee und in Kräuterteemischungen. Für die Verwendung von Wermutkraut in Nahrungsergänzungsmitteln ist aufgrund der fehlenden Daten zur Exposition derzeit keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich.

Die verfügbaren Daten rechtfertigen eine Empfehlung für die Aufnahme des Krauts von *Artemisia absinthium* für die Verwendung als Kräutertee und in Kräuterteemischungen in den Anhang III, Teil B der VO 1925/2006/EG. Dabei ist der zusätzlichen Thujon-Aufnahme aus Salbei-haltigen Lebensmitteln, die derzeit nicht abgeschätzt werden kann, Rechnung zu tragen. Für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln wird empfohlen, Wermutkraut in den Teil C des Anhangs III der VO 1925/2006/EG aufzunehmen.

2.2 Stellungnahme

2.2.1 Identität der Pflanze und der pflanzlichen Zubereitung (Lebensmittel-Lexikon, 2005; HagerDIGITAL, 2008)

- Familie: *Asteraceae*
- Gattung: *Artemisia*
- Art: *Artemisia absinthium* L.
- gebräuchliche Bezeichnung: Wermut, echter Wermut, Magenkraut, Bitterkraut
- engl.: wormwood, absinthe, green ginger, absinthium
- bewertete Teile: Kraut (Absinthii herba) bestehend aus den Laubblättern und Zweigspitzen (Absinthii Herba, 2003; HagerDIGITAL, 2008)
- geographische Herkunft: heimisch im östlichen Mittelmeerraum

[10] Die in Anhang III der VO (EG) 1334/2008 genannten Höchstmengen für Thujon in alkoholischen und bestimmten nichtalkoholischen Getränken sind nicht Gegenstand dieser Bewertung: Thujon (alpha- und beta-):
- 0,5 mg/kg für aus *Artemisia*-Arten hergestellte nichtalkoholische Getränke,
- 10 mg/kg für alkoholische Getränke, mit Ausnahme der aus *Artemisia*-Arten hergestellten,
- 35 mg/kg für aus *Artemisia*-Arten hergestellte alkoholische Getränke
-

[11] Soweit nicht anders angegeben, wird im Folgenden mit „Thujon“ die Summe der beiden Diastereomere bezeichnet (ohne Angabe des Isomerenverhältnisses).

- Anbau- und Erntebedingungen: keine Informationen
- Verfälschungen/Verwechslungen: eventuell durch Beimengungen von Artemisiae herba

2.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Wermutkraut sind die zur Blütezeit geernteten Zweigspitzen und Blätter von *Artemisia absinthium* L. (Frohne 2006).

Verfahren zur Herstellung wässriger Extrakte und Tinkturen, die arzneilich verwendet werden, sind nicht bekannt.

Informationen über die Herstellungsverfahren für Extrakte und Tinkturen, die Lebensmitteln/Nahrungsergänzungsmitteln zugesetzt werden sollen, liegen nicht vor.

2.2.3 Chemische Zusammensetzung

Der Gehalt an ätherischem Öl im Wermutkraut wird mit 0,1–1,5 % angegeben (HagerDIGITAL, 2010; Bagci et al., 2010; Basta et al., 2007; Blagojevic et al., 2006; Khangholi et al., 2006; Kommission E, 1984; Lopes-Lutz et al., 2008; Nin et al., 1995; Tegtmeier und Harnischfeger, 1994; Teuscher und Lindequist, 2010; Vostrowsky et al., 1981). In der Freilandzucht (0,81 %) sind die Gehalte höher als in Pflanzen aus dem Gewächshaus (0,63 %) (Gholami et al., 2005). Der Gehalt in den getrockneten Blütenständen (2,7–11,4 µl/g) kann höher als in den getrockneten Blättern (0,7–11 µl/g) (Vostrowsky et al., 1981) sein. Der Trocknungsprozess hat nur einen geringfügigen Einfluss auf den extrahierbaren Gehalt an ätherischem Öl (1,1 % bei Trocknung im Umluftofen bei 37 °C über 24 h bzw. 1,3 % bei Trocknung bei Raumtemperatur im Schatten über mehrere Tage) (Khangholi et al., 2006). Die Lagerungsdauer hat demgegenüber einen erheblichen Einfluss auf den Gehalt an ätherischem Öl (siehe 5. Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen) (Blagojevic et al., 2006).

Insgesamt konnten über 90 Substanzen im Öl identifiziert werden (Nin et al., 1995), die meisten nur in Spuren. Die Zusammensetzung wird außer bei β-Thujon, Linalool und Terpinen-4-ol (höhere Gehalte in früher Blütezeit) nicht durch den Erntezeitpunkt beeinflusst (Nin et al., 1995). Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Ölgehalt und v.a. dem Gehalt an β-Thujon, aber auch an α-Thujon. Eine positive Korrelation gibt es ebenfalls zwischen dem α- und dem β-Thujon-Gehalt (Nin et al., 1995).

Die Zusammensetzung des ätherischen Öls ist sehr variabel und wird vor allem durch den Chemotyp bestimmt. Einige Stoffe können besonders hohe Konzentrationen im ätherischen Öl erreichen (siehe Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Gehalte ausgewählter Inhaltsstoffe des ätherischen Wermutkrautöls

Inhaltsstoff	CAS-Nummer	Gehalt (%)	Referenzen
α-Thujon	546-80-5	0–60	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Blagojevic et al., 2006; Carnat et al., 1992; Chialva et al., 1983; Gholami et al., 2005; Gimpel et al., 2006; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Lopes-Lutz et al., 2008; Morteza-Semnani und Akbarzadeh, 2005; Mucciarelli et al., 1995; Nin et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)
β-Thujon	471-15-8	0–69,7	
cis- Epoxy-Ocimen		0–76,3	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Bagci et al., 2010; Blagojevic et al., 2006; Chialva et al., 1983; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006; Sacco und Chialva, 1988)
trans-Epoxy-Ocimen		0–59,7	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Chialva et al., 1983; Orav et al., 2006)
trans-Sabinylacetat		0–70,5	(Blagojevic et al., 2006; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Lopes-Lutz et al., 2008; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006; Vostrowsky et al., 1981)
cis- Chrysanthenylacetat		0–43,4	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Judzentiene et al., 2009; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006)
trans-Chrysanthenylacetat		0–22,6	(Judzentiene und Budiene, 2010; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006)
α-Pinen	80-56-8	0–18	(Arino et al., 1999a; Chialva et al., 1983; Gholami et al., 2005; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Morteza-Semnani und Akbarzadeh, 2005; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)
β-Pinen	127-91-3	0–23,8	(Arino et al., 1999b; Basta et al., 2007; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Kordali et al., 2005; Morteza-Semnani und Akbarzadeh, 2005; Nin et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Vostrowsky et al., 1981)
Sabinen		0–30,1	(Arino et al., 1999a; Bagci et al., 2010; Blagojevic et al., 2006; Chialva et al., 1983; Gholami et al., 2005; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Kordali et al., 2005; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)
Myrcen		0–38,9	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Chialva et al., 1983; Gholami et al., 2005; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Lopes-Lutz et al., 2008; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)

Fortsetzung Tabelle 3.1: Gehalte ausgewählter Inhaltsstoffe des ätherischen Wermutkrautöls

Linalool		0–12,2	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Basta et al., 2007; Blagojevic et al., 2006; Chialva et al., 1983; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Kordali et al., 2005; Lopes-Lutz et al., 2008; Mucciarelli et al., 1995; Nin et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)
cis-Chysanthenol		0–69	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Carnat et al., 1992; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Kordali et al., 2005)
Chamazulen		0–28,6	(Arino et al., 1999a; Arino et al., 1999b; Bagci et al., 2010; Basta et al., 2007; Blagojevic et al., 2006; Judzentiene et al., 2009; Kordali et al., 2005; Orav et al., 2006; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008)
p-Cymen		0–16,8	(Arino et al., 1999b; Basta et al., 2007; Blagojevic et al., 2006; Chialva et al., 1983; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Kordali et al., 2005; Morteza-Semnani und Akbarzadeh, 2005; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988)
Kampfer	76-22-2	0–17,1	(Bagci et al., 2010; Chialva et al., 1983; Kordali et al., 2005; Mucciarelli et al., 1995)
1,8-Cineol		0–8,9	(Basta et al., 2007; Blagojevic et al., 2006; Chialva et al., 1983; Jaenson et al., 2005; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Kordali et al., 2005; Mucciarelli et al., 1995; Nin et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008; Sacco und Chialva, 1988; Vostrowsky et al., 1981)
Caryophyllenoxid		0–25,3	(Basta et al., 2007; Gholami et al., 2005; Kordali et al., 2005; Mucciarelli et al., 1995; Orav et al., 2006)
trans-Sabinol		0–10,3	(Blagojevic et al., 2006; Judzentiene et al., 2009; Judzentiene und Budiene, 2010; Orav et al., 2006; Vostrowsky et al., 1981)
Terpinen-4-ol		0–28,8	(Blagojevic et al., 2006; Judzentiene et al., 2009; Kordali et al., 2005; Nin et al., 1995; Orav et al., 2006; Pino et al., 1997; Rezaeinodehi und Khangholi, 2008)
Borneylacetat		1,7–23	(Gholami et al., 2005; Pino et al., 1997)
α-Copaen		0–27,5	(Gholami et al., 2005; Orav et al., 2006)
Myrtenylacetat		64,2	(Jaenson et al., 2005)

2.2.3.1 Monoterpene

Hauptinhaltsstoff des ätherischen Öls ist das Monoterpen Thujon. Zwei Thujondiastereomere können im Wermutkraut vorkommen: (–)-Thujon (*cis*-Thujon, α-L-Thujon, α-Thujon) und (+)-Thujon (*trans*-Thujon, β-D-Thujon, β-Thujon) (Teuscher und Lindequist, 2010). Die Thujon-Gehalte sinken von 49,9 % während der Blütezeit auf 8 % im November (Carnat et al., 1992). Aus

Tabelle 3.1 wird ersichtlich, dass auch Chemotypen ohne Thujon vorkommen. Meistens überwiegt der Gehalt an β-Thujon und kann 96–98 % des Thujon-Gehaltes im Kraut ausmachen (Gimpel et al., 2006). Es gibt aber auch einen Chemotyp, in dem das α-Thujon dominiert (Gholami et al., 2005).
Der Thujon-Gehalt in einem Extrakt wird nicht nur durch die Extraktionsmethode bestimmt, sondern auch durch das Pflanzenmaterial. Im Vergleich zur Perkolation mit 90 %igem Ethanol wurden bei der Perkolation mit Wasser aus Salviae Folium und Thujae herba nur 3,5–8 % Thujon, aus Absinthii herba jedoch keine detektierbaren Gehalte an Thujon extrahiert (Tegtmeier und Harnischfeger, 1994).

2.2.3.2 Sesquiterpene

Die Sesquiterpenlactone (0,15–0,4 %) sind für den bitteren Geschmack verantwortlich. Dazu zählen Absinthin (0,2–0,28 % der Droge), Anabsinthin, Artabsin (0,04–0,16 % der Droge), Matricin (0,007 % der Droge). Weitere Lactone sind Absintholid, Artanolid, Desacetylglobicin (Absinthii Herba, 2003; PDR for Herbal Medicines, 2007; HagerDIGITAL, 2010). Vor allem Absinthin soll für den bitteren Geschmack verantwortlich sein (Lachenmeier, 2007). Hauptabbauprodukt von Absinthin ist das Anabsinthin (Aberham et al., 2009).

2.2.3.3 Weitere Inhaltsstoffe

Außer Terpenen wurden Glykoside des Kämpferols und Quercetins, Ascorbinsäure, Kaffeesäure und andere Phenolcarbonsäuren, Cumarine, sesamähnliche Lignane und Gerbstoffe nachgewiesen (HagerDIGITAL, 2010; Frohne, 2006; Kommission E, 1984).

2.2.4 Spezifikation

Es sind in Europa keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt. Außer den in der VO (EG) 1334/2008 geregelten Höchstmengen für α- und β-Thujon in alkoholischen und bestimmten nichtalkoholischen Getränken gibt es keine rechtlichen Vorgaben für Höchst- oder Mindestgehalte an Thujon oder andere Inhaltsstoffe von *Artemisia absinthium* in Lebensmitteln.

2.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Die Droge soll vor Licht geschützt und gut verschlossen gelagert werden (HagerDIGITAL, 2010, PDR for Herbal Medicines, 2007).

In einem verschlossenen Gefäß nahm der Thujon-Gehalt im Kraut nach vier Monaten um 8 % ab, bei offener Lagerung verringerte er sich um 27 % (Gimpel et al., 2006).

2.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Wermutkraut wird zur Herstellung von Kräuterteeaufgüssen verwendet.

Auf dem Markt befinden sich u.a. Wermutsaft (in Flaschen zu 200 ml, deklarierter Wirkstoff: Wermutkraut Presssaft 5 ml), Wermut-Kapseln (250 mg Wermutkraut pro Kapsel, Verzehrsempfehlung 3-mal täglich eine Kapsel) sowie Fluid-Produkte mit Destillaten u.a. aus Wermut (16,67 %) (Verzehrsempfehlung 30 Tropfen vor dem Essen) sowie Kapseln mit verschiedenen Kräuterextraktmischungen (Internetrecherche 26.06.2012, siehe Tabelle 3.8 im Kapitel 2.2.9.2).

Wermutkraut wird als Gewürz angeboten (Gewürzkraut aus den Blättern des Wermut, unbehandelt, schonend getrocknet, geschnitten) (Internetrecherche 19.01.2011). Recherchen in Rezeptdatenbanken ergaben jedoch keine Rezepturen mit Wermutkraut als Gewürzkraut.

2.2.7 Andere Verwendungszwecke

In der Volksmedizin werden Drogenzubereitungen aus Wermutkraut (als Abkochung, Aufguss, Tinktur oder Extrakt) gegen Magen- und Darmatonie, Gastritis, Magenkrämpfe, Magenschmerzen, Leberbeschwerden, Blähungen, Blutarmut, unregelmäßige oder zu schwache Menstruation, Wechselfieber, Appetitlosigkeit, sowie bei Wurmbefall eingenommen. Mit Ausnahme der arzneilichen Anwendungen bei Appetitlosigkeit, dyspeptischen Beschwerden und Dyskinesien der Gallenwege ist die Wirksamkeit der volksmedizinischen Anwendungen nicht ausreichend belegt (PDR for Herbal Medicines, 2007; HagerDIGITAL, 2010).

2.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

2.2.8.1 Wermutkraut

Bewertungen des Wermutkrauts gibt es nur aus dem Arzneimittelbereich.

2.2.8.1.1 Kommission E (Sachverständigenkommission für pflanzliche Arzneimittel des ehemaligen Bundesgesundheitsamts)

Anwendungsgebiete sind Appetitlosigkeit, dyspeptische Beschwerden, Dyskinesien der Gallenwege. Es sind keine Wechselwirkungen, Nebenwirkungen oder Gegenanzeigen bekannt. Die mittlere Dosierung beträgt 2–3 g Kraut, extrahiert als wässriger Auszug. Verwertbare experimentelle pharmakologische Daten liegen aus neuerer Zeit nicht vor (Kommission E, 1984).

2.2.8.1.2 The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

Wermutkraut wird therapeutisch angewendet bei Appetitlosigkeit und dyspeptischen Beschwerden: 1–1,5 g Droge wird mit 150 ml Wasser aufgegossen oder abgekocht und bis zu 3-mal täglich eingenommen. Wermutkraut sollte nicht mehr als 3–4 Wochen kontinuierlich eingenommen werden. Kontraindikation sind Magen- und Dünndarmulcera. Nebenwirkungen sind bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht beschrieben. Überdosierung könnte zu Erbrechen, schwerem Durchfall, Urinretention und Benommenheit führen. Angaben zur Höhe der Überdosierung liegen nicht vor (Absinthii Herba, 2003).

2.2.8.1.3 European Medicines Agency (EMEA)

Traditionell wird Wermutkraut in Form von zerkleinertem Kraut, Presssaft des frischen Krauts und als Tinktur (1:5, Ethanol 70 %) arzneilich angewendet. Als Indikationen wird „zeitweiser Appetitverlust“ genannt. Eine weitere Anwendung ist die Behandlung von leichten dyspeptischen/gastrointestinalen Beschwerden. Folgende Dosierungen werden angegeben:

- 2–3 g Kraut für die Herstellung eines Teeaufgusses, über den Tag verteilt auf 2–3 Einnahmen
- 10 ml Presssaft pro Tag, verteilt auf zwei Einnahmen
- Tinkturen, die 2–3 g Kraut entsprechen, über den Tag verteilt auf 2–3 Einnahmen

Die Einnahme von Thujon mit Wermutzubereitungen sollte 3 mg/Tag nicht überschreiten und nicht länger als zwei Wochen dauern. Kontraindikationen sind eine Hypersensitivität gegenüber aktiven Inhaltsstoffen und anderen *Asteraceae* und Obstruktionen der Gallengänge, Cholangitis oder Lebererkrankungen. Interaktionen mit Medikamenten sind nicht bekannt. Aufgrund mangelnder Daten sollten Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr sowie Schwangere und Stillende keine Wermutzubereitungen einnehmen. Unerwünschte Wirkungen oder Überdosierungen sind nicht bekannt (EMEA, 2009).

2.2.8.2 Thujon

2.2.8.2.1 Bewertungen von Thujon im Arzneimittelbereich:

2.2.8.2.1.1 European Medicines Agency (EMA)

In einem öffentlichen Statement zur Verwendung von pflanzlichen Thujon-haltigen Arzneimitteln hat die EMA im Hinblick auf die geschätzte durchschnittliche tägliche Aufnahme von 1 mg Thujon/Tag aus Lebensmitteln eine maximale Aufnahme von 6 mg Thujon/Tag aus pflanzlichen Arzneimitteln empfohlen. Die Empfehlung der EMEA von 2009, Thujon in Wermutzubereitungen nicht länger als 2 Wochen einzunehmen, bleibt unberührt (EMA/HMPC, 2012).

2.2.8.2.2 Bewertungen von Thujon im Lebensmittelbereich:

2.2.8.2.2.1 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

Laut JECFA soll der Thujon-Gehalt (α- und β-Thujon) in Lebensmitteln durch die Verwendung von Thujon-haltigen aromatisierenden Stoffen auf das niedrigste praktikable Niveau reduziert werden (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1981).

2.2.8.2.2.2 Scientific Committee on Food (SCF)

Das SCF konnte aufgrund ungenügender Daten keinen TDI/ADI ableiten, verwies jedoch auf die laufenden NTP-Studien, die entsprechende Daten liefern könnten. Aus den wenigen Vergiftungsfällen mit Thujon-reichem ätherischem Öl, die dem SCF bekannt waren, schloss das Gremium, dass der Mensch mindestens genauso empfindlich gegenüber akuten neurotoxischen Effekten wie Nagetiere ist. Daher empfahl das SCF, auf die Verwendung von Thujon als chemisch definierten Aromastoff in Lebensmitteln zu verzichten. Die Aufnahme an Thujon würde bei einem geschätzten Verzehr von einem Liter eines alkoholischen Getränks mit einem Alkoholgehalt von bis zu 25 % Vol. und einem Gehalt an 5 mg Thujon/l in einer Aufnahme von 0,08 mg/kg KG resultieren. Diese Aufnahme liegt ungefähr um den Faktor 100 niedriger als der NOEL aus einer 14-Wochen-Fütterungsstudie an Ratten (der NOEL für Krämpfe lag bei 10 mg/kg KG für männliche und bei 5 mg/kg KG bei weiblichen Ratten – zitiert nach Margaria 1963) (SCF, 2003).

2.2.8.2.2.3 Council of Europe (CoE)

Ein TMDI (theoretical maximum daily intake) von 10 µg/kg KG/Tag wurde basierend auf dem NOAEL für Konvulsionen von 5 mg/kg KG bei weiblichen Ratten (14 Wochen-Fütterungsstudie) und einem Unsicherheitsfaktor von 500 abgeleitet.

Als Höchstmengen in Lebensmitteln und Getränken wurde 0,1 mg/kg empfohlen. Ausnahmen:

- 2 mg/kg in alkoholischen Getränken mit einem Alkoholgehalt von bis zu 25% vol
- 10 mg/kg in alkoholischen Getränken mit einem Alkoholgehalt von mehr als 25% vol
- 5 mg/kg in Kräuteressig
- 10 mg/kg in Salbeilebensmitteln und Salbeifüllungen
- 35 mg/kg in Süßigkeiten (Lutschtabletten)

Die geschätzte mittlere Aufnahme für Verzehrer liegt im Bereich des TMDI von 0,01 mg/kg KG/Tag. Die geschätzte Aufnahme der Vielverzehrer (97,5. Perzentile), welche wahrscheinlich eine Überschätzung der tatsächlichen Aufnahme ist, liegt geringfügig über dem TMDI (Council of Europe, 2005)

2.2.9 Expositionsdaten und -schätzung

2.2.9.1 Lebensmittel auf Basis von Wermutkraut

2.2.9.1.1 Thujon-Gehalte in Wermutkraut und daraus hergestellten Lebensmitteln

In Tabelle 3.2 sind die Thujon-Gehalte in den ätherischen Ölen von Wermutkraut dargestellt, die in einem breiten Bereich von 10,6–71,7 % des ätherischen Öls variieren.

In Tabelle 3.3 sind die Thujon-Gehalte in Getränken dargestellt, die möglicherweise unter Verwendung von Wermutkraut hergestellt werden. Mit bis zu 71 mg/l sind die Gehalte in Absinth am höchsten. Auch hier lässt sich eine hohe Variation feststellen. Die Werte aus der Literatur sind dabei den Höchstgehaltskategorien zugeordnet. Für die vom BVL übermittelten 22 Messungen in Kräuter-, Gewürz-, Blüten- und Bitterlikören/Spirituosen mit bitterem Geschmack konnte diese Zuordnung nicht eindeutig festgestellt werden, weshalb diese separat aufgeführt sind. Auffällig ist auch hier die hohe Variation der Gehalte, wobei einige Literaturwerte deutlich über den Höchstgehalten liegen, während die Daten der Überwachung ausgesprochen geringe Thujon-Gehalte aufweisen.

Tabelle 3.2: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in aus Wermutkraut gewonnenen ätherischen Ölen [% Öl]

Lebensmittelgruppe	Thujon [% essen-tial oil]	Referenz	Bemerkungen
Wermutkraut (*A. absinthii*)	43,5	Lawrence 1995	berechnet als Summe der Maxima für α- bzw. β-Thujon
	70,6	Lachenmeier und Nathan-Maister 2007	0–70,6 %
	19,5	Rezaeinodehi und Khangholi 2008	berechnet als Summe α+β-Thujon
	10,6	Lopes-Lutz et al. 2008	berechnet als Summe α+β-Thujon
	32	Gimpel et al. 2006	berechnet mit 1,5% Ölanteil aus Angaben zu frischen und getrock-neten Kräutern mit <0,1–4,8 mg/g Wermutkraut
	36,3	Judzentiene et al. 2009	10,2–36,3 %
	71,7	Judzentiene und Budiene 2010	9,3–71,7 %
	12,3	Judzentiene et al. 2012	11,1–12,3 %
	49	Gimpel et al. 2006	Wermutöle aus dem Handel mit 15–49 %

Tabelle 3.3: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in Getränken auf Basis von Wermutkraut [mg/l]

Lebensmittelgruppe	Thujon [mg/l]	Referenz	Bemerkungen
aus *Artemisia*-Arten hergestellte alkoholi-sche Getränke	45	Lang et al. 2002	Absinth, 0,1–44,9, untere Grenze = LOD
	71	Lachenmeier et al. 2008	Absinth 4,2–71,2 (MW 26,9)
	35	EG 1334/2008	Höchstmenge
	10	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge für alkoholische Getränke mit Alkohol-gehalt >25 % Vol
aus *Artemisia*-Arten hergestellte nichtalko-holische Getränke	5	EG 1334/2008	Höchstmenge
Kräuter-, Gewürz-, Blüten- und Bitterlikö-re/Spirituose mit bitte-rem Geschmack	0,16	BVL-Datenübermittlung 30.11.2012	7 von 22 Werten bestimmbar im Bereich 0,02–0,36 mg/l

Messwerte für Thujon in Kräuterteeaufgüssen lagen nicht vor. Der Gehalt kann jedoch modellhaft aus dem Gehalt in Kräutern berechnet werden. Dabei wird von einer Dosierung von 1,5 g Wermutkraut pro 150 ml Tasse und einem Übergang von 35 % des Thujon in den Teeaufguss (EMEA 2009) ausgegangen. Dazu werden verschiedene Szenarien ausgewählt.

2.2.9.1.1.1 Szenario 1

Bei diesem Szenario wird davon ausgegangen, dass ein Teeaufguss ausschließlich aus Wermutkraut zubereitet wird und das Wermutkraut den maximal aus der Literatur berichteten Gehalt an ätherischem Öl (1,5 %) mit einem maximal berichteten Thujon-Gehalt (71,7 % im ätherischen Öl) aufweist. Damit ergibt sich für Szenario 1 ein Thujon-Gehalt im Wermutkraut von 11 g/kg und im Teeaufguss von 38 mg/l.

2.2.9.1.1.2 Szenario 2

Szenario 2 geht ebenfalls von einer ausschließlichen Verwendung von Wermutkraut für den Teeaufguss aus. Im Unterschied zu Szenario 1 wird hier mit dem niedrigsten Thujon-Gehalt (10,6 % Thujon im ätherischen Öl) und nur einem 0,75 %-Anteil ätherischen Öls am Wermutkraut gerechnet. Damit wird berücksichtigt, dass die in Tabelle 3.2 dargestellten Gehalte in Bezug auf Spezies und Anbau-/Wachstumsgebieten nicht notwendigerweise repräsentativ für den deutschen Markt sind und demzufolge auch deutlich unter dem konservativsten Szenario 1 liegen können. Für Szenario 2 ergibt sich ein Thujon-Gehalt im Teeaufguss von 2,8 mg/l.

2.2.9.1.1.3 Szenario 3

Bei einer Internet-Recherche (03.12.2012) nach Teemischungen, die Wermutkraut enthalten, wurden 2 Arzneitees (Magentee, Galletee) und 2 weitere Teemischungen gefunden. Die Ergebnisse dieser Recherche sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Daraus werden Szenario 3 und 4 abgeleitet, bei denen von einem Anteil Wermutkraut an der Kräuterteemischung von 15 % ausgegangen wird. In Szenario 3 wird analog zu Szenario 1 das Wermutkraut mit dem höchsten Gehalt angesetzt. Damit ergibt sich für Szenario 3 ein Gehalt im Teeaufguss von 5,6 mg/l.

2.2.9.1.1.4 Szenario 4

Analog zu Szenario 3 wird hier von einer Kräuterteemischung mit 15 % Wermutkraut ausgegangen. Für das in der Mischung enthaltene Wermutkraut wird vergleichbar zu Szenario 2 das Wermutkraut mit dem niedrigsten theoretischen Gehalt angesetzt. Damit ergibt sich für Szenario 4 ein Gehalt im Teeaufguss von 0,4 mg/l.

Tabelle 3.4: Kräuterteemischungen mit Wermutkraut

Produkt	Anwendungshinweise	Anteil Wermutkraut in der Mischung
Magentee	• mehrmals täglich 1 Tasse • 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten • 1–2 Aufgussbeutel à 1,8 g je 150 ml	10 %
Fastentee	• 4–5 gehäufte Teelöffel pro Liter	<12,5 % (Wermut 8. Stelle von 9 in Zutatenliste)
Galletee	–	10 %
Cocktail Bitter-Orange-Tee	• 1 Filterbeutel pro Tasse	<14,3 % (Wermut 7. Stelle von 7 in Zutatenliste)

2.2.9.1.2 Verzehr von Wermutkraut und daraus hergestellten Lebensmitteln

Die Auswertungen beruhen auf Daten der „Dietary History“-Interviews der Nationalen Verzehrstudie II (NVS II), die mithilfe des Programms „DISHES 05“ erhoben wurden (MRI, 2008). Mit der „Dietary History“-Methode wurden 15.371 Personen befragt und retrospektiv ihr üblicher Verzehr der letzten vier Wochen (ausgehend vom Befragungszeitpunkt) erfasst. Sie liefert gute Schätzungen für die langfristige Aufnahme von Stoffen, wenn Lebensmittel in allgemeinen Kategorien zusammengefasst werden oder Lebensmittel betrachtet werden, die einem regelmäßigen Verzehr unterliegen. Die Rezepte sind (größtenteils) mit Standardrezepturen hinterlegt und berücksichtigen somit keine Variation in der Zubereitung/Herstellung und den daraus folgenden Verzehrsmengen. Vor diesem Hintergrund ist auch von großen Unsicherheiten bei den für diese Stellungnahme ermittelten Verzehrsmengen für Kräuter

auszugehen. Ebenso werden Verzehrsmengen für alkoholische Getränke aufgrund von „under-reporting“ in Verzehrsstudien tendenziell unterschätzt.

Wermut wird zwar als Kraut im Handel angeboten, aber wurde nicht in den Verzehrsstudien angegeben, genauso wenig wie Wermuttee. Letzterer kann sich jedoch unter der Kategorie Kräutertee verbergen, in der nur Pfefferminztee spezifiziert ist. Recherchen in Rezeptdatenbanken ergaben keine Rezepturen mit Wermut als Gewürzkraut. Unter dem Stichwort „Wermut“ findet man nur Rezepturen, bei denen alkoholhaltige Getränke auf Wermutbasis eingesetzt werden. Diese sind in den Verzehrsmengen der Tabelle 3.5 gesondert ausgewiesen. Wermut als Gewürzkraut wird aus diesen Gründen nicht weiter für die Expositionsschätzung betrachtet.

In Tabelle 3.5 sind die mittleren Verzehrsmengen für Lebensmittelgruppen angegeben, in denen aufgrund der Verwendung von Wermutkraut bei der Zubereitung Thujon enthalten sein kann. Demnach werden Wermutwein, sowie Kräuter-,Gewürz-, Bitterliköre und andere möglicherweise thujonhaltige Spirituosen nur von einem geringen Prozentsatz der deutschen Bevölkerung verzehrt. Aufgrund der sich daraus ergebenden statistischen Unsicherheiten sind in Tabelle 3.5 keine 95. Perzentile dargestellt. Für Kräuterteeaufguss ergibt sich ein 95. Perzentil von 1.289 ml/Tag. Bezieht man die Werte für Kräuterteeaufguss auf die Gesamtbevölkerung, ergibt sich eine mittlere Verzehrsmenge von 116 ml/Tag. Der Verzehr variiert mit Alter und Geschlecht. Frauen (MW: 160 ml/Tag) trinken mehr Kräuterteeaufgüsse als Männer (MW: 70 ml/Tag) und auch Personen im Alter von 65–80 Jahren (MW: 163 ml/Tag) haben einen höheren Konsum an Kräuterteeaufgüssen als der angegebene Durchschnitt.

Tabelle 3.5: Verzehrsmengen thujonhaltiger Lebensmittel (Basis: nur Verzehrer)

Lebensmittel-Gruppe	Anteil Verzehrer	[ml/Tag]	[ml/kg KG/Tag]
		MW	MW
Kräuterteeaufguss, unspezifisch	29%	404	5,7
Wermutweine	<1%	43	0,6
Kräuter-, Gewürz-, Bitterliköre, möglicherweise thujonhaltig	6%	6	0,1
Spirituosen, möglicherweise thujonhaltig	<1%	6	0,1

2.2.9.1.3 Thujon-Aufnahme über Wermutkraut und daraus hergestellten Lebensmitteln

Die Aufnahmemengen an Thujon aus Kräuterteeaufguss werden entsprechend der 4 Szenarien für die Gehalte dargestellt und jeweils für eine Trinkmenge von 1–3 Tassen täglich à 150 ml für einen Menschen mit 7 kg Körpergewicht in Tabelle 3.6 gelistet.

Tabelle 3.6: Aufnahmemengen an Thujon aus Kräuterteeaufguss für die verschiedenen Szenarien und Trinkmengen

Anzahl Tassen pro Tag	Thujon-Aufnahme durch Aufguss [µg/kg KG/d]	Ausschöpfung am TMDI von 10 µg/kg KG/Tag des CoE
Szenario 1		
3	241,99	2.420 %
2	161,33	1.613 %
1	80,66	807 %
Szenario 2		
3	17,89	179 %
2	11,93	119 %
1	5,96	60 %
Szenario 3		
3	36,30	363 %
2	24,20	242 %
1	12,10	121 %
Szenario 4		
3	2,68	27 %
2	1,79	18 %
1	0,89	9 %

Aus Tabelle 3.6 wird ersichtlich, dass im Fall einer Kräuterteemischung mit geringen Gehalten Thujon im Wermutkraut (Szenario 4) auch eine Trinkmenge von 3 Tassen täglich zu einer Aufnahme 2,68 µg/kg KG/Tag führt und damit unter 10 µg/kg KG/Tag bleibt. Wird anstelle der Kräuterteemischung nur Wermutkraut mit niedrigen Gehalten für den Aufguss verwendet (Szenario 2), so wird ab einer Trinkmenge von täglich 2 Tassen die Aufnahme von 10 µg/kg KG/Tag überschritten.

Unter der Annahme hoher Thujon-Gehalte in Wermutkraut liegt die tägliche Aufnahme von Thujon sowohl für Aufgüsse aus reinem Wermutkraut als auch für Aufgüsse aus Kräuterteemischungen mit Wermutkraut (Szenario 1 und 3) bereits bei einer Tasse täglich über 10 µg/kg KG/Tag.

Tabelle 3.7: Aufnahme von Thujon über verschiedene Lebensmittelgruppen

Lebensmittel-Gruppe	Thujon-Gehalt [mg/l] bzw. [mg/kg]	Exposition [µg/kg KG/Tag]	Anteil Gesamtaufnahme [%]	Ausschöpfung am TMDI von 10 µg/kg KG/Tag des CoE
Wermutweine	35,0	21,5	8%	214%
Kräuter-, Gewürz-, Bitterliköre, möglicherweise thujonhaltig	35,0	2,8	29%	28%
Spirituosen, möglicherweise thujonhaltig	35,0	2,6	2%	26%

Zum Vergleich mit den Thujon-Aufnahmemengen über Kräuterteeaufgüsse werden die Mengen für Verzehrer anderer unter Verwendung von Wermutkraut hergestellter Getränke berechnet und in Tabelle 3.7 dargestellt. Dabei wird aufgrund fehlender Angaben zu den Gehalten von den maximal zulässigen Höchstgehalten ausgegangen. Betrachtet man die Aufnahmeverteilung nur innerhalb der Gruppe der Verzehrer, so ist festzustellen, dass regelmäßige Verzehrer von Wermutwein (Mittel 43 ml/Tag) allein durch den Konsum an Wermutwein bei angenommener Ausschöpfung der Höchstkonzentration von 35 mg/kg den vom CoE abgeleiteten TMDI deutlich überschreiten können. Ähnliches gilt auch für Vielverzehrer von Likören und anderen möglicherweise thujonhaltigen Getränken, die diesen Wert geringfügig überschreiten bzw. nahezu erreichen.

Für die Interpretation der Werte ist zu beachten, dass die berechneten Aufnahmemengen als konservativ anzusehen sind. So beziehen sich die Verzehrsmengen für die alkoholischen Getränke auf einen Anteil in der Bevölkerung von weniger als 1 % bzw. 5 %. Für die Gehalte wurden die maximal zulässigen Höchstgehalte angesetzt. Diese werden möglicherweise durch einige Absinthgetränke erreicht oder überschritten. Die Daten des BVL liefern aber Hinweise darauf, dass andere alkoholische Getränke deutlich niedrigere Gehalte aufweisen. Auch für die geschätzten Aufnahmemengen aus Kräuterteeaufgüssen wird unter Berücksichtigung des allgemeinen Teeangebotes eine über einen therapeutischen Zeitraum von 2 Wochen hinausgehende tägliche Trinkmenge von einer bis drei Tassen Wermutkraut-haltiger Aufgüsse vermutlich nur von einem sehr kleinen Prozentsatz der Konsumenten erreicht.

Der CoE errechnet für Großbritannien eine mittlere Aufnahme Thujon über alle Lebensmittel außer Süßigkeiten von 3,6 µg/kg KG/Tag und inklusive Süßigkeiten von 3,9 µg/kg KG/Tag. Vielverzehrer (97,5. Perzentile) erreichen hier 13,5 bzw. 14,2 µg/kg KG/Tag. Die geschätzten Mengen des SCF (2003) für Frankreich liegen im Mittel bei 15,6 µg/kg KG/Tag und für das 97,5. Perzentil bei 44,3 µg/kg KG/Tag.

2.2.9.2 Nahrungsergänzungsmittel

Auch in Nahrungsergänzungsmitteln wird Wermutkraut als Inhaltsstoff verwendet. Beispielprodukte und, soweit bekannt, auch die Anwendungshinweise und Gehalte an Wermut sind in Tabelle 3.8 aufgelistet. In der Nationalen Verzehrsstudie wurde neben Lebensmitteln auch die aktuelle Einnahme von Supplementen erfragt. Dabei gab keine Person an, im Befragungszeitraum wermutbasierte Nahrungsergänzungsmittel zu nutzen.

Legt man die Verzehrsempfehlung „3-mal täglich eine Kapsel mit 250 mg Wermutkraut“ zugrunde, ergibt sich eine Exposition mit 7,5 mg ätherischem Öl/Tag. Bei einem maximalen Gehalt an Thujon von 60 % im ätherischen Öl ergibt sich im *worst case* eine tägliche Exposition von maximal 4,5 mg Thujon, entsprechend 75 µg/kg KG/Tag.

Tabelle 3.8: Ergebnisse einer Internetrecherche (26.06.2012) zu wermutbasierten Nahrungsergänzungsmitteln

Name	Angebotsmenge	Wermutgehalt	Bemerkungen
Klösterl Pharma Wermutkapseln	100 Kapseln	250 mg/Kapsel	3 x 1 Kapsel/Tag
Sandos-Naturkost Wermutkapseln	100 Kapseln	365 mg/Kapsel	
Heidelberger´s 7 Kräuter-Stern: 7-Kräuter-Stern Pulver	100 g		1/4–1/2 Teelöffel Heidelberger's 7 Kräuter-Stern mit heißem Wasser aufbrühen und 5 Minuten ziehen lassen. Oder eine Messerspitze Pulver einige Zeit gut einspeicheln und reichlich stilles Wasser nachtrinken.
Florabio (Saft)	200 ml	Wermut-Presssaft 1:0,5–0,9	
Schoenenberger Wermutsaft	200 ml	1:0,50–0,90	2 x 5 ml/Tag
Aurica (Saft)	500 ml	87 % Weißwein, 8 % Honig, 5 % Wermutfrischsaft	jeden 3. Tag ein Likörglas
Gelber Enzian Tropfen zur Verdauung:	30 ml	Salbei (16,67 %), Wermut (16,67 %),	2 x 15 Tropfen/Tag
WALA Wermutextrakt			frei von Thujon
Tinctura amara		Wermut, Ingwer, Bitterorangenschale und Enzian auch Tausendgüldenkraut.	30 Tropfen vor jeder Mahlzeit
Salbei-Wermuth-Sirup	500 ml		

2.2.9.3 Andere thujonhaltige Lebensmittel

Thujon ist Bestandteil von ätherischen Ölen verschiedener Pflanzen. In Tabelle 3.9 sind die Thujon-Gehalte in den ätherischen Ölen verschiedener Kräuter dargestellt. Salbei weist einen um Größenordnungen höheren Thujon-Anteil als andere Kräuter auf, der in der Größenordnung von Wermutkraut liegt. In der Datenbank VCF sind Thujon-Gehalte für Salbei im Bereich von 13,0 bis 44,25 % am ätherischen Öl angegeben (VCF 2012). Dieser Bereich ist nicht in der Tabelle dargestellt, da nicht für alle Werte nachvollzogen werden konnte, ob sich die Angaben auf Prozent ätherisches Öl beziehen.

In Tabelle 3.10 sind Gehaltsdaten zu Thujon in anderen Lebensmitteln als Kräuter dargestellt und um die vom Council of Europe (2005) vorgeschlagene Höchstmengen für nicht auf Wermutkraut basierende Lebensmittel ergänzt.

Die vorliegenden Daten lassen keine Expositionsschätzung für Thujon über alle Lebensmittel zu. Aufgrund der vergleichbaren Thujon-Gehalte von Salbei und Wermutkraut und der breiteren Verwendung von Salbei in Lebensmitteln ist davon auszugehen, dass Salbei einen wesentlichen Anteil an der Gesamtaufnahme von Thujon hat.

Tabelle 3.9: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in aus Kräutern gewonnenen ätherischen Ölen [% Öl]

Lebensmittel-Gruppe	Thujon [% essential oil]	Referenz	Bemerkungen
Salbei	42,5	Pinto-Scognamiglio 1967	
	55,2	Farag et al. 1986	
	55,4	Piccaglia et al. 1993	berechnet als Summe der Maxima für α- bzw. β-Thujon 35,9–45,8 α-Thujon und 4,4–9,6 β-Thujon als % im Öl
Thymian	0,2	Farag et al. 1986	
	0,7	Piccaglia et al. 1993	berechnet als Summe α+β-Thujon
Rosmarin	4,2	Farag et al. 1986	
Bohnenkraut	2,0	Piccaglia et al. 1993	berechnet als Summe α+β-Thujon: 0,8–2,0
Estragon	0,18	Tateo et al. 1989	berechnet als Summe α+β-Thujon

Tabelle 3.10: Thujon-Gehalte in anderen Lebensmitteln außer Kräutern [mg/l]

Lebensmittelgruppe	Thujon [mg/l]	Referenz	Bemerkungen
Orangensaft	0,05	Brat et al. 2003	Nachweisgrenze
alkoholische Getränke, mit Ausnahme der aus *Artemisia*-Arten hergestellten	10	EG 1334/2008	Höchstmenge
	10	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge für alkoholische Getränke mit Alkoholgehalt > 25% Vol
	2	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge für alkoholische Getränke mit Alkoholgehalt < 25% Vol
Kräuteressig	5	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge
Salbeilebensmittel und Salbei-füllungen	10	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge
Süßigkeiten (Lutschtabletten)	35	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge
andere Lebensmittel	0,1	Council of Europe 2005	vorgeschlagene Höchstmenge

2.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

2.2.10.1 Wermutkraut

Unerwünschte Wirkungen sind aus der arzneilichen Anwendung (Kommission E, 1984, Absinthii Herba, 2003) bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht zu erwarten. In höheren Dosen und bei längerem Gebrauch können Zubereitungen aus Wermutkraut zu Intoxikationen (Erbrechen, Benommenheit) führen. Angaben zur Höhe der Dosis oder Dauer des Gebrauchs liegen nicht vor (Frohne, 2006).

Wechselwirkungen oder Anwendungsbeschränkungen der arzneilichen Anwendung sind nicht bekannt (HagerDIGITAL, 2010).

Allergische Hautreaktion nach Kontakt mit Blüten tritt sehr selten auf. Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Kreuzblütlern wird gelegentlich eine positive Reaktion gegenüber Wermut gefunden (HagerDIGITAL, 2010).

Fallberichte

Ein 31-jähriger Mann war nach der Einnahme von 10 ml ätherischem Öl aus Wermutkraut agitiert und desorientiert aufgefunden worden. Am 2. Tag der Hospitalisierung waren beide Beinmuskeln empfindlich. Der Mann wurde nach einer Woche entlassen, alle Blutwerte waren am Tag 17 wieder normal (Weisbord et al., 1997).

Ein Mann soll nach Einnahme eines konzentrierten Infuses aus Wermutkraut Schwindel, Schwäche, Zittern in den Beinen, anhaltenden Harndrang und Brennen in der Glans penis entwickelt haben. Nach Einnahme von 15 g Absinthöl traten bei einem Erwachsenen Konvulsionen, Trismus und Schaumbildung im Mund auf. Die Symptome verloren sich im Verlauf von 48 Stunden (HagerDIGITAL, 2010).

Tödliche Vergiftungen soll es früher bei der volksmedizinischen Nutzung als Wurmmittel und Abortivum gegeben haben. Angaben zur Dosis liegen nicht vor (Teuscher und Lindequist, 2010).

2.2.10.2 Thujon

Die Thujonisomere α-und β-Thujon unterscheiden sich in ihrer toxikologischen Potenz. In der Literatur zu pharmakologischen Wirkungen wird jedoch nicht zwischen den beiden Isomeren unterschieden. Thujon hat lokale Reizwirkung, es wirkt zentral erregend und hat psychotomimetische Effekte (Teuscher und Lindquist 2010).

2.2.10.2.1 Toxikokinetik

Thujon (keine Angabe des Isomers) wird aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften schnell über die Schleimhäute und auch über die intakte Haut aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt über Nieren und Lungen (Teuscher und Lindequist, 2010).

α-Thujon und β-Thujon werden nach oraler Applikation von männlichen Kaninchen stereospezifisch reduziert (Ishida et al. 1989).

Die beiden Diastereomere werden unterschiedlich von Maus-, Ratten- und menschlichen Lebermikrosomen und von Mäusen und Ratten *in vivo* metabolisiert (Höld, 2001)

α-Thujon wird rasch *in vitro* in Mäuselebermikrosomen metabolisiert, wenn NADPH zugesetzt wird. Einige dieser Metabolite werden auch im Gehirn von Mäusen gefunden, die i.p. mit α-Thujon behandelt wurden. Der Hauptmetabolit 7-Hydroxy-α-thujon reichert sich im Gehirn an, ist jedoch bei Mäusen weniger toxisch als α-Thujon selbst. In einem Bindungstest an Mäusehirnmembranen war das verwendete Wermutöl, das 3,2 % α-Thujon und 35 % β-Thujon enthielt, 2,3-fach schwächer toxisch als α-Thujon (Höld et al., 2000).

Die Hydroxylierung von α-Thujon und β-Thujon wird ausschließlich von einem eisenhaltigen P450-Enzym über Radikalzwischenstufen katalysiert (Jiang et al., 2006).

Menschliche Lebermikrosomen bilden zwei Haupt- (7- und 4-Hydroxythujon) und zwei Nebenmetabolite (2-Hydroxythujon und Carvacrol) aus α-Thujon. Glutathion- und Cysteinkonjugate wurden in menschlichen Leberhomogenaten detektiert, aber nicht quantifiziert. Es wurden keine Glukuronide oder Sulfate gefunden. Die Hydroxyderivate machten mehr als 90 % aus. CYP2A6 ist das aktivste Enzym und verantwortlich für 70α80 % der Metabolisierungen. α-Thujon hemmt sowohl CYP2A6 als auch CYP2B6 (Abass et al., 2010).

2.2.10.2.2 Wirkungsmechanismus und *In-vitro*-Daten zur Wirkung

Thujon (97 % α-Thujon und 3 % β-Thujon) bewirkt eine erhöhte Porphyrinsynthese in primären Leberzellkulturen aus Hühnerembryonen. Die Wirkungen entsprechen denen von bekannten porphyrogenen Substanzen wie Phenobarbital and Glutethimid. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Thujon für Patienten mit gestörter hepatischer Hämsynthese schädlich sein kann (Bonkovsky et al., 1992).

Wermutöl (keine Angabe der Zusammensetzung) und α-Thujon aktivieren nicht den für die Marihuana-Intoxikation verantwortlichen Rezeptor (CB1-Cannabinoidrezeptor). Untersuchungen an Membranpräparationen aus Rattenhirn, in dem der CB1-Cannabinoidrezeptors vorkommt, sowie menschliche Tonsillen, die CB2-Receptoren enthalten, zeigen, dass α-Thujon einen Cannabinoidagonisten nur bei einer Konzentration von über 10 µM verdrängt. α-Thujon ist nicht in der Lage, G-Proteine zu stimulieren. Ratten, denen α-Thujon verabreicht wurde, zeigten andere Verhaltensmuster verglichen mit Ratten, denen Levonantradol, ein Cannabinoidagonist, verabreicht wurde (Meschler und Howlett, 1999).

Untersuchungen zum Mechanismus der letalen neurotoxischen Wirkung zeigten, dass α-Thujon als nichtkompetitiver Blocker des GABA-TYP-A-Rezeptors wirkt (Höld et al., 2000).

α-Thujon wirkt hemmend sowohl auf den homomeren als auch heteromeren 5-HT_3 (Serotonin)-Rezeptor, einen ligandengesteuerten Ionenkanal für Natrium- und Kaliumionen. Allerdings bewirkt α-Thujon nicht selbst die Hemmung, sondern erhöht die bestehenden kanalblockierenden Eigenschaften des natürlichen Liganden Serotonin (Deiml et al., 2004).

2.2.10.2.3 Akute Toxizität

Die orale LD_{50} in der Ratte wurde mit 192 (Margaria 1963) bzw. 500 mg/kg KG (NLM 1997) angegeben[12].

Die i.p. LD_{50} von α-Thujon an Mäusen beträgt 45 mg/kg KG (Höld et al., 2000).

2.2.10.2.4 Subchronische Toxizität

In einer 13-wöchigen Studie wurden Ratten per Schlundsonde 12,5, 25 und 50 mg Thujon[13]/kg KG/Tag appliziert. Der NOEL für Konvulsionen wurde mit 12,5 mg/kg KG für männliche Tiere bestimmt, für weibliche Tiere konnte kein NOEL bestimmt werden (zitiert nach Surber 1962 in SCF, 2003). In einer weiteren 14-wöchigen Studie wurden Ratten per Schlundsonde 0, 5, 10 und 20 mg Thujon[14]/kg KG/Tag appliziert. Der NOEL für Konvulsionen betrug für männliche Tiere 10 mg/kg KG, für weibliche Tiere 5 mg/kg KG. Es wurden keine Veränderungen bei den hämatologischen und histopathologischen Untersuchungen berichtet (zitiert nach Margaria 1963 in SCF, 2003).

Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Ratten erhielten über 14 Wochen 0, 12,5, 25, 50, 75, und 100 mg α,β-Thujon[15]/kg KG in 0,5 % Methylcellulose mittels Schlundsonde. Zusätzlich erhielten Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Ratten für weitere klinisch-pathologische Untersuchungen dieselben Dosierungen über 24 Tage. Zwei männliche und

[12] Diastereomerenverhältnis des verwendeten Thujons nicht bekannt
[13] Diastereomerenverhältnis des verwendeten Thujons nicht bekannt
[14] Diastereomerenverhältnis des verwendeten Thujons nicht bekannt
[15] 70 % α-Thujon, 11 % β-Thujon, 16 % Fenchon, 2 % Campher, 0,5 % nicht identifizierte Verunreinigungen

acht weibliche Ratten der Dosisgruppe mit 75 mg/kg sowie acht männliche und neun weibliche Ratten der Dosisgruppe mit 100 mg/kg starben vor Beendigung der Studie. Bei allen mit Ausnahme einer Ratte waren vorher Krämpfe aufgetreten. Am Ende der Studie waren die mittleren Körpergewichte sowie die Körpergewichtszunahmen der weiblichen Ratten der Dosisgruppen mit 50 und 75 mg/kg KG signifikant erhöht. Krämpfe traten bei männlichen Ratten ab der Dosisgruppe 50 mg/kg KG sowie bei weiblichen Ratten ab der Dosisgruppe 25 mg/kg KG auf. Die Thymusgewichte waren bei den männlichen Ratten der beiden höchsten Dosisgruppen signifikant verringert, die Lebergewichte bei den weiblichen Ratten der beiden höchsten Dosisgruppen signifikant erhöht.

Das Auftreten von Ablagerungen in den Nierentubuli war in allen Dosisgruppen bei weiblichen Ratten signifikant erhöht (jeweils 8/10 in den drei niedrigen Dosisgruppen und 10/10 bzw. 9/10 in den beiden höchsten Dosisgruppen). Nierenschädigungen traten bei weiblichen Ratten ab 25 mg/kg KG auf und ihr Auftreten war in allen drei höchsten Dosisgruppen nicht dosisabhängig leicht erhöht. Das Auftreten der Ablagerungen sowie der Nierenschädigungen bei weiblichen Ratten wurde von den Autoren der Studie nicht kommentiert. Ein NOEL wurde nicht abgeleitet, der NOEL für Konvulsionen beträgt für männliche Tiere 25 mg/kg KG, für weibliche Tiere 12,5 mg/kg KG (National Toxicology Program, 2011).

Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Mäusen erhielten 0, 6,25, 12,5, 25, 50, oder 75 mg α,β-Thujon[16]/kg KG in 0,5 % Methylcellulose mittels Schlundsonde über 14 Wochen. Zusätzlich erhielten Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Mäusen für weitere klinisch-pathologische Untersuchungen dieselben Dosierungen über 24 Tage. Alle Mäuse der höchsten Dosisgruppe sowie neun männliche und sieben weibliche Mäuse der Dosisgruppe mit 50 mg/kg KG starben vor Beendigung der Studie. Bei allen waren vorher Krämpfe aufgetreten. Die mittleren Körpergewichte der überlebenden Mäuse wiesen keine Unterschiede zu denen der Kontrollgruppe auf. Krämpfe wurden bei männlichen Mäusen der Dosisgruppen 50 und 75 mg/kg und weiblichen Mäusen ab der Dosisgruppe 25 mg/kg beobachtet. Ein NOEL wurde nicht abgeleitet, der NOEL für Konvulsionen beträgt für männliche Tiere 25 mg/kg KG, für weibliche Tiere 12,5 mg/kg KG (National Toxicology Program, 2011).

Lachenmeier und Uebelacker verwendeten den benchmark dose (BMD) approach für die Daten aus der 14-Wochen-Studie des „National Toxicology Program“ für eine Neubewertung von Lebensmitteln und Arzneimitteln, die die Thujon-haltigen Pflanzen Wermut oder Salbei enthalten. Als BMD lower confidence limit für die benchmark response of 10 % (BMDL10) wurde 11 mg/kg KG/Tag bezogen auf das Auftreten von klonischen Krämpfen bei männlichen Ratten berechnet. Auf dieser Grundlage schlagen die Autoren einen ADI von 0,11 mg/kg KG/Tag vor, der nach ihrer Auffassung auch nicht von Hochverzehrern von Lebensmitteln mit einem hohen Gehalt an Thujon (einschließlich Absinth) erreicht würde. Nach Auffassung der Autoren wären aus Sicht des Verbraucherschutzes keine Änderungen in den bestehenden Regulierungen notwendig (Lachenmeier und Uebelacker, 2010).

2.2.10.2.5 Gentoxizität

Im Rahmen des „National Toxicology Program“ wurden Mutagenitätsuntersuchungen an *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* mit und ohne Metabolisierung mit S9-Mix und ein Micronucleus-Test *in vivo* an Mäusen durchgeführt. α,β-Thujon[17] erwies sich sowohl *in vitro* als auch *in vivo* als nicht gentoxisch. α-Thujon erwies sich in den Mutagenitätsuntersuchungen an *Salmonella typhimurium* und *Escherichia coli* mit und ohne Metabolisierung mit S9-Mix als nicht gentoxisch (National Toxicology Program, 2011).

[16] Siehe Fußnote 15
[17] Siehe Fußnote 15

2.2.10.2.6 Chronische Toxizität/Kanzerogenität

Im Rahmen des „National Toxicology Program“ wurden zunächst als Vorstudien zwei- bzw. 14-Wochen-Studien an F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.2.10.2.4). Bei den 2-Jahres-Untersuchungen erhielten daraufhin Gruppen von jeweils 50 weiblichen und 50 männlichen F344/N-Ratten 0, 12,5, 25 oder 50 mg α,β-Thujon[18]/kg KG an fünf Tagen pro Woche über eine Magensonde 105 Wochen lang appliziert. Gruppen von jeweils 50 weiblichen und 50 männlichen B6C3F1-Mäusen erhielten 0, 3, 6, 12 oder 25 mg α,β-Thujon[19] /kg KG an fünf Tagen pro Woche über eine Magensonde 105 Wochen lang appliziert. Zusätzlich wurden Toxikokinetikstudien mit einmaliger Dosis an F344/N-Ratten (α,β-Thujon[20] und α-Thujon: i.v. 1,6 und 3,0 mg/kg KG, oral 25 und 50 mg/kg KG) und B6C3F1-Mäusen (α,β-Thujon[21] und α-Thujon: i.v. 3,2 und 6,0 mg/kg KG, oral 40 und 80 mg/kg KG) durchgeführt. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von α-Thujon war bei weiblichen Ratten aus beiden Formulierungen höher (56,5 %) als bei den männlichen Ratten (23,2 %). Weibliche Ratten und weibliche und männliche Mäuse zeigten eine überproportional höhere Bioverfügbarkeit bei den höheren Dosen, was auf die Sättigung der Eliminationswege zurückzuführen ist.

Tabelle 3.11: Ergebnisse der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an F344/N Ratten (National Toxicology Program 2011)

	Männliche F344/N Ratten	Weibliche F344/N Ratten
Verabreichte Dosen	0, 12,5, 25, 50 mg/kg KG	0, 12,5, 25, 50 mg/kg KG
Klinische Befunde:		
Krämpfe	1/50, 5/50, 43/50, 50/50	1/50, 3/50, 47/50, 50/50
Nichtneoplastische Effekte:		
Hirnnekrosen	0/50, 0/50, 1/50, 3/50	–
Hirnpigmentierungen	0/50, 1/50, 0/50, 3/50	1/50, 3/50, 5/50, 19/50
Milzpigmentierungen	19/50, 24/50, 30/49, 46/48	39/48, 40/49, 39/48, 45/50
Ablagerungen in den Nierentubuli	17/48, 33/48, 41/44, 38/49	–
Hypophyse, Atrophie des pars distalis	–	0/50,0/49, 2/49,12/48
Hypophyse, Erweiterung der Rathke-Tasche	–	7/50, 1/49, 13/49, 26/48
Neoplastische Effekte[22]:		
Vorhautdrüse, Karzinome	1/49, 0/49, 5/50, –	–
Vorhautdrüse, Adenome oder Karzinom	3/49, 1/49, 9/50, –	
Uneindeutige Befunde[23]:		
benigne Phäochromocytomen des Nebennierenmarks	6/50, 8/50, 12/49, –	–

Die Ergebnisse der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an F344/N-Ratten sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst. In der höchsten Dosisgruppe überlebte keine der weiblichen und männlichen Ratten. Das erhöhte Auftreten von benignen Phäochromocytomen des Nebennierenmarks bei männlichen F344/N-Ratten könnte auf die Zufuhr von 12,5 und 25 mg α,β-Thujon/kg KG zurückzuführen sein. Benigne Phäochromocytome traten in der Dosisgruppe 25 mg/kg KG signifikant erhöht auf, die Fallzahlen überschritten die Bereiche der historischen Kontrollen aller Studien verschiedener Verabreichungen, allerdings war das Auftreten lediglich um einen Fall erhöht. Es trat auch ein malignes Phäochromocytom in der 25 mg/kg KG-Dosisgruppe auf. Vorhautdrüsenkarzinome und Vorhautdrüsenadenome oder -karzinome (zusammengenommen) traten in der 25 mg/kg-Dosisgruppe signifikant häufiger auf als bei den Kontrolltieren. Der Anstieg war nicht dosisabhängig, das Auftreten von Hy-

[18] Siehe Fußnote 15
[19] Siehe Fußnote 15
[20] Siehe Fußnote 15
[21] Siehe Fußnote 15
[22] Die höchste Dosisgruppe wurde nicht ausgewertet, da keine Tiere überlebt hatten.
[23] Die höchste Dosisgruppe wurde nicht ausgewertet, da keine Tiere überlebt hatten.

perplasie war nicht erhöht. Der NOAEL bezogen auf neoplastische Effekte könnte daher bei 12,5 mg/kg KG liegen.

Unter den Versuchsbedingungen der 2-Jahres-Untersuchungen wurde α,β-Thujon mit „some evidence of carcinogenicity activity" in männlichen F344/N-Ratten basierend auf nicht dosisabhängig erhöhten Inzidenzen von Tumoren der Vorhautdrüse eingestuft.

Keine Evidenz einer kanzerogenen Wirkung wurde bei weiblichen F344/N-Ratten der Dosis-Gruppen 12,5 und 25 mg/kg KG gefunden, ebenfalls keine Evidenz einer kanzerogenen Wirkung wurde bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen der Dosisgruppen 3, 6, und 12 mg α,β-Thujon /kg KG festgestellt.

Die Gabe von α,β-Thujon über 2 Jahre führte dosisabhängig zu erhöhtem Auftreten von Krämpfen bei F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen und erhöhten Inzidenzen von nicht-neoplastischen Läsionen im Gehirn von männlichen und weiblichen F344/N-Ratten, in der Niere von männlichen F344/N-Ratten und der Hypophyse der weiblichen F344/N-Ratten. Da bereits bei der niedrigsten Dosierung bei weiblichen und männlichen Ratten Krämpfe auftraten, konnte kein NOAEL abgeleitet werden. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass die beobachtete akute und chronische Toxizität von α,β-Thujon aufgrund der Wirkungen von α,β-Thujon als GABA-Rezeptorantagonist auftritt. Durch diesen Antagonismus werden auch die auftretenden Krämpfe ausgelöst. Die Autoren vermuten, dass das Auftreten von Krämpfen und die Entstehung von Neoplasmen bei gleicher Dosierung von α,β-Thujon wahrscheinlich aufgrund unterschiedlicher Mechanismen bewirkt werden (National Toxicology Program, 2011).

2.2.10.2.7 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Untersuchungen liegen nicht vor.

2.2.10.2.8 Humandaten

Es liegen keine Daten vor.

2.2.11 Risikocharakterisierung

Wermutkraut wird seit Langem arzneilich verwendet, wobei es keine Berichte über unerwünschte Wirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gibt. Daten über die Verwendung bei Kindern und Jugendlichen sowie Schwangeren und Stillenden liegen jedoch nicht vor. Die vorliegenden Einzelfallberichte nach Einnahme von hohen Dosen (10 ml ätherisches Öl aus Wermutkraut bzw. 15 g Absinthöl sowie eines konzentrierten Infuses aus Wermutkraut) sind für eine gesundheitliche Bewertung von Wermutkraut in Lebensmitteln nicht relevant, da *Artemisia absinthium* nicht in lebensmittelüblichen Mengen oder Zubereitungen verwendet wurde bzw. die Zufuhrmengen an *Artemisia absinthium* nicht bekannt sind. Unerwünschte Wirkungen aus der Anwendung von Wermutkraut in Kräutertees, in Kräuterteemischungen oder in Nahrungsergänzungsmitteln sind nicht bekannt.

Für Wermutkraut liegen keine tierexperimentellen Studien zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität oder Studien zur Gentoxizität vor.

Hauptinhaltsstoff des ätherischen Öls von *Artemisia absinthium* ist das Monoterpen Thujon. Die beiden Diastereomere (–)-Thujon (*cis*-Thujon, α-L-Thujon, α-Thujon) und (+)-Thujon

(*trans*-Thujon, β-D-Thujon, β-Thujon) treten abhängig vom Chemotyp der Pflanze in unterschiedlichen Verhältnissen auf und unterscheiden sich in ihrem toxikokinetischen Verhalten. Für eine getrennte Betrachtung der beiden Diastereomere hinsichtlich ihrer toxikologischen Eigenschaften fehlen jedoch Daten zu β-Thujon. Darüber hinaus ist in vielen Studien das verwendete Diastereomerengemisch nicht spezifiziert.

Thujon wirkt zentral erregend und kann in höheren Dosierungen epileptische Krämpfe (Konvulsionen) hervorrufen. Der NOEL für Konvulsionen, bestimmt in einer 14-Wochen-Studie des National Toxicology Program mittels Schlundsonde, beträgt für männliche Ratten 25 mg α,β-Thujon[24]/kg KG, für weibliche Ratten 12,5 mg α,β-Thujon[25]/kg KG. Eine 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie des National Toxicology Program mit α,β-Thujon[26] an F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen ergab bei den männlichen Ratten „some evidence of carcinogenicity", keine Evidenz einer kanzerogenen Wirkung wurde bei weiblichen F344/N-Ratten sowie bei männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen festgestellt. Für Wermutkraut liegt keine entsprechende Studie zur Kanzerogenität vor. α,β-Thujon[27] erwies sich sowohl *in vitro* als auch *in vivo* als nicht gentoxisch.

Wermut wird als Kraut im Handel angeboten, Expositionsdaten aus Verzehrsstudien liegen jedoch für Wermuttee nicht vor. Hilfsweise wurden für die Expositionsschätzung die Daten aus der Kategorie Kräutertee herangezogen. Die Aufnahmemengen von Thujon aus reinem Wermutteeaufguss bzw. aus Aufgüssen von Wermutkraut-haltigen Kräuterteemischungen können je nach Thujon-Gehalt im ätherischen Öl des verwendeten Wermutkrauts und der Zusammensetzung der Kräuterteemischung stark variieren. Im Fall einer Kräuterteemischung mit 15 % Wermutkraut mit geringen Thujon-Gehalten führt eine Trinkmenge von 3 Tassen täglich zu einer Aufnahme von 2,68 µg Thujon/kg KG/Tag. Der TMDI von 10 µg/kg KG/Tag (Council of Europe 2005) wird durch diesen Verzehr zu 27 % ausgeschöpft. Der margin of safety (MOS) zum NOAEL für neoplastische Effekte von 12,5 mg/kg KG/Tag aus der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten beträgt 4 660. Geht man von einem BMD lower confidence limit für die benchmark response of 10 % (BMDL10) von 11 mg/kg KG/Tag bezogen auf das Auftreten von klonischen Krämpfen bei männlichen Ratten aus (Lachenmeier und Uebelacker, 2010), so ergibt sich ein MOS von ca. 4.000. Ein Risiko für den Verbraucher besteht daher im o.g. Fall nicht.

Wird anstelle der Kräuterteemischung ein Aufguss aus 100 % Wermutkraut mit niedrigen Thujon-Gehalten verwendet, so wird der TMDI von 10 µg/kg KG/Tag bereits bei einer Trinkmenge von täglich 2 Tassen überschritten. Unter der Annahme hoher Thujon-Gehalte im verwendeten Wermutkraut liegt die tägliche Aufnahme von Thujon sowohl für Aufgüsse aus reinem Wermutkraut als auch für Aufgüsse aus Kräuterteemischungen, die Wermutkraut enthalten, bereits bei einer Tasse täglich über 10 µg/kg KG/Tag. Ein Risiko für den Verbraucher besteht daher für den Konsum von Aufgüssen aus reinem Wermutkraut oder von Aufgüssen aus Kräuterteemischungen, die Wermutkraut mit hohen Thujon-Gehalten enthalten.

Recherchen in Rezeptdatenbanken ergaben keine Rezepturen mit Wermut als Gewürzkraut. Wermut als Gewürzkraut wird aus diesen Gründen nicht weiter für die Risikocharakterisierung betrachtet.

Zur Expositionshöhe von Wermutkraut aus Nahrungsergänzungsmitteln liegen keine belastbaren Daten vor.
Die Risikobewertung des Krauts von *Artemisia absinthium* anhand der verfügbaren Daten auf Level A (entsprechend der Leitlinie der EFSA) ergibt Sicherheitsbedenken für die Ver-

[24] Siehe Fußnote 15
[25] Siehe Fußnote 15
[26] Siehe Fußnote 15
[27] Siehe Fußnote 15

wendung von Wermutkraut als Kräutertee und in Kräuterteemischungen. Für die Verwendung von Wermutkraut in Nahrungsergänzungsmitteln ist aufgrund der fehlenden Daten zur Exposition derzeit keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich.

2.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Die verfügbaren Daten rechtfertigen eine Empfehlung für die Aufnahme des Krauts von *Artemisia absinthium* für die Verwendung als Kräutertee und in Kräuterteemischungen in den Anhang III, Teil B der VO 1925/2006/EG. Dabei ist der zusätzlichen Thujon-Aufnahme aus Salbei-haltigen Lebensmitteln, die derzeit nicht abgeschätzt werden kann, Rechnung zu tragen. Für die Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln wird empfohlen, Wermutkraut in den Teil C des Anhangs III der VO 1925/2006/EG aufzunehmen.

2.4 Referenzen

Abass K, Reponen P, Mattila S, Pelkonen O (2010). Metabolism of alpha-thujone in human hepatic preparations in vitro. Xenobiotica. 41(2):101-11

Aberham A, Cicek SS, Schneider P, Stuppner H (2009). Study of decomposition behaviour of absinthin from *Artemisia absinthium* using LC/MS and LC-SPE-NMR. Planta Medica. 75: 999–999.

Absinthii Herba (2003). E/S/C/O/P – The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2. Edition. Stuttgart. 3–7.

Arino A, Arberas I, Renobales G, Arriaga S, Dominguez JB (1999a). Essential Oil of *Artemisia absinthium* L. from Spanish Pyrenees. J Essent Oil Res. 11: 182–184.

Arino A, Arberas I, Renobales G, Dominguez JB (1999b). Influence of extraction method and storage conditions on (t)he volatile oil of wormwood (*Artemisia absinthium* L.). European Food Research and Technology. 209: 126–129.

Bagci E, Kursat M, Civelek S (2010). Essential Oil Composition of the Aerial Parts of Two Artemisia Species (*A. vulgaris* and *A. absinthium*) from East Anatolian Region. Journal of Essential Oil Bearing Plants. 13: 66–72.

Basta A, Tzakou O, Couladis M, Pavlovic M (2007). Chemical composition of *Artemisia absinthium* L. from Greece. Journal of Essential Oil Research. 19: 316–318.

Blagojevic P, Radulovic N, Palic R, Stojanovic G (2006). Chemical composition of the essential oils of serbian wild-growing *Artemisia absinthium* and *Artemisia vulgaris*. J Agric Food Chem. 54: 4780–4789.

Bonkovsky HL, Cable EE, Cable JW, Donohue SE, White EC, Greene YJ, Lambrecht RW, Srivastava KK, Arnold WN (1992). Porphyrogenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinthe and the illness of Vincent van Gogh). Biochem Pharmacol. 43: 2359–2368.

Brat P, Rega B, Alter P, Reynes M, Brillouet J-M (2003). Distribution of Volatile Compounds in the Pulp, Cloud, and Serum of Freshly Squeezed Orange Juice. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 51 (11): 3442–3447.

Carnat A-P, Madesclaire M, Chavignon O, Lamaison J-L (1992). cis-Chrysanthenol, a main component in essential oil of *Artemisia absinthium* L. growing in Auvergne (Massif Central), France. J Essent Oil Res. 4: 487–490.

Chialva F, Liddle PAP, Doglia G (1983). Chemotaxonomy of Wormwood (Artemisia-Absinthum L) .1. Composition of the Essential Oil of Several Chemotypes. Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung. 176: 363–366.

Council of Europe (2005). Active principles (constituents of toxicological concern) contained in natural sources of flavourings. http://www coe int/t/e/social_cohesion/soc-sp/public_health/flavouring_substances/Active%20principles pdf (Stand: 16.12.2010).

Deiml T, Haseneder R, Zieglgansberger W, Rammes G, Eisensamer B, Rupprecht R, Hapfelmeier G (2004). Alpha-thujone reduces 5-HT3 receptor activity by an effect on the agonist-reduced desensitization. Neuropharmacology. 46: 192–201.

EMA/HMPC (2012). Public statement on the use of herbal medicinal products containing thujone. EMA/HMPC/732886Rev.1/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500123136.pdf (Stand: 19.07.2012).

EMEA (16.07.2009). Community Herbal Monograph on *Artemisia absinthium* L., Herba.

Farag RS, Salem H, Badei AZMA, Hassanein DE (1986). Biochemical studies on the essential oils of some medicinal plants. Fette, Seifen, Anstrichm. 88 (2): 69–72.

Frohne D (2006). Heilpflanzenlexikon. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html (Stand: 16.12.2010).

HagerDIGITAL (2010). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html (Stand: 16.12.2010).

Gholami M, Azizi A, Salehi P (2005). Variations in essential oil components in cultivated and regenerated *Artemisia absinthium* L. Asian Journal of Chemistry. 17: 2229–2232.

Gimpel M, Honersch Y, Altmann HJ, Wittkowski R, Fauhl-Hassek C (2006). Absinthe: Thujone content of absinthe spirits using historical recipes. Deutsche Lebensmittel-Rundschau. 102: 457–463.

Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE (2000). Alpha-thujone (the active component of absinthe): gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. Proc Natl Acad Sci USA. 97: 3826–3831.

Höld KM, Sirisoma NS, Casida JE (2001). Detoxification of alpha- and beta-Thujones (the active ingredients of absinthe): site specificity and species differences in cytochrome P450 oxidation in vitro and in vivo. Chem Res Toxicol 14: 589–595

Ishida T, Toyota M, Asakawa Y.(1989) Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-citronellal, (+-)-7-hydroxycitronellal, citral, (-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thujone, and (+-)-carvone in rabbits. Xenobiotica. 19: 843–855.

Jaenson TG, Palsson K, Borg-Karlson AK (2005). Evaluation of extracts and oils of tick-repellent plants from Sweden. Med Vet Entomol. 19: 345–352.

Jiang Y, He X, Ortiz de Montellano PR (2006). Radical intermediates in the catalytic oxidation of hydrocarbons by bacterial and human cytochrome P450 enzymes. Biochemistry. 45: 533–542.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1981). Evaluation of certain food additives. Nr. Tech Rep Ser 669. für WHO. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_1244.htm (Stand: 16.12.2010).

Judzentiene A, Tomi F, Casanova J (2009). Analysis of essential oils of *Artemisia absinthium* L. from Lithuania by CC, GC(RI), GC-MS and 13C NMR. Nat Prod Commun. 4: 1113–1118.

Judzentiene A, Budiene J (2010). Compositional Variation in Essential Oils of Wild *Artemisia absinthium* from Lithuania. Journal of Essential Oil Bearing Plants. 13: 275–285.

Judzentiene A, Budiene J, Gircyte R, Masotti V, Laffont-Schwob I (2012). Toxic Activity and Chemical Composition of Lithuanian Wormwood (*Artemisia absinthium* L.) Essential Oils. Records Of Natural Products. 6 (2); 180–183.

Khangholi S, Rezaeinodehi A, Sefidkon F (2006). Effect of drying methods on essential oil content and composition of wormwood (*Artemisia absinthium* L.). Planta Medica. 72: 1080–1081.

Kommission E (05.12.1984). Absinthii herba (Wermutkraut). Bundesanzeiger 228.

Kordali S, Cakir A, Mavi A, Kilic H, Yildirim A (2005). Screening of chemical composition and antifungal and antioxidant activities of the essential oils from three Turkish artemisia species. J Agric Food Chem. 53: 1408–1416.

Lachenmeier DW (2007). Assessing the authenticity of absinthe using sensory evaluation and HPTLC analysis of the bitter principle absinthin. Food Research International. 40: 167–175.

Lachenmeier DW, Nathan-Maister D (2007). Systematic misinformation about thujone in preban absinthe. Deut. Lebensmittel-Rundschau. 103 (2007): 255–262.

Lachenmeier DW, Nathan-Maister D, Breaux TA, Sohnius EM, Schoeberl K, Kuballa T (2008). Chemical composition of vintage preban absinthe with special reference to thujone, fenchone, pinocamphone, methanol, copper, and antimony concentrations. J Agric Food Chem. 56 (9): 3073–3081.

Lachenmeier DW, Uebelacker M (2010). Risk assessment of thujone in foods and medicines containing sage and wormwood – Evidence for a need of regulatory changes? Regul Toxicol Pharmacol. 58: 437 – 443

Lang M, Fauhl C, Wittkowski R (2002). Belastungssituation von Absinth mit Thujon. BgVV-Hefte 08/2002. ISBN 3-931675-82-3. ISSN 0948-0307.

Lawrence BM (1995). Natural Flavor and Fragrance Materials "Perfumer & Flavorist." Essential Oils 1992–1994. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, IL. 11–14.

Lebensmittel-Lexikon (2005). 4. Edition. B.Behr's Verlag GmbH & Co. KG, Hamburg.

Lopes-Lutz D, Alviano DS, Alviano CS, Kolodziejczyk PP (2008). Screening of chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of Artemisia essential oils. Phytochemistry. 69: 1732–1738.

Margaria R (1963). Acute and sub-acute toxicity study on thujone. Unpublished report of the Istituto di Fifiologica, Universita di Milano (cited from COE Datasheet RD4.2/14-44, 1999), zitiert in SCF (2003).

Max Rubner-Institut (MRI) (2008). Nationale Verzehrsstudie II (NVS II), Ergebnisbericht 1, 2. http://www.was-esse-ich.de/ (Stand: 16.12.2010).

Meschler JP, Howlett AC (1999). Thujone exhibits low affinity for cannabinoid receptors but fails to evoke cannabimimetic responses. Pharmacol Biochem Behav. 62: 473–480.

Morteza-Semnani K, Akbarzadeh M (2005). Essential oils composition of Iranian *Artemisia absinthium* L. and Artemisia scoparia Waidst. et Kit. Journal of Essential Oil Research. 17: 321–322.

Mucciarelli M, Caramiello R, Maffei M, Chialva F (1995). Essential Oil from Some Artemisia Species Growing Spontaneously in North-West Italy. Flavour and Fragrance Journal. 10: 25–32.

National Toxicology Program (2011). NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of alpha,beta-Thujone (CAS No. 76231-76-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage studies). http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/TR570.pdf (Stand: 06.03.2012).

Nijssen LM, Ingen-Visscher CA van, Donders JJH (2012). VCF Volatile Compounds in Food: database – Version 13.2. TNO Triskelion, Zeist (The Netherlands). 1963–2012.

Nin S, Arfaioli P, Bosetto M (1995). Quantitative Determination of Some Essential Oil Components of Selected Artemisia abstinthium Plants. J Essent Oil Res. 7: 271–277.

NLM (1997). RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). National Library of Medicine, Bethesda, MD, zitiert in SCF (2003).

Orav A, Raal A, Arak E, Müürisepp M, Kailas T (2006). Composition of the essential oil of *Artemisia absinthium* L. of different geographical origin. Proc Estonian Acad Sci Chem. 55: 155–165.

PDR for Herbal Medicines (2007). 4. Edition. Thomson Healtcare Inc., Montvalle.

Piccaglia R, Marotti M (1993). Characterization of several aromatic plants grown in northern Italy. Flavour Fragr J. 8: 115–122.

Pino JA, Rosado A, Fuentes V (1997). Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia absinthium* L. from Cuba. J Essent Oil Res. 9: 87–89.

Pinto-Scognamiglio W (1967). Current knowledge on the pharmacodynamic activity of the prolonged administration of thujone, a natural flavoring agent. Boll Chim Farm. 106 (5), 292–300.

Rezaeinodehi A, Khangholi S (2008). Chemical composition of the essential oil of *Artemisia absinthium* growing wild in Iran. Pak J Biol Sci. 11: 946–949.

Sacco T, Chialva F (1988). Chemical Characteristics of the Oil from *Artemisia absinthium* Collected in Patagony (Argentina). Planta Med. 54: 93.

SCF (2003). Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujon. Nr. SCF 23 Add 2 Final.

Tateo F, Santamaria L,, Bianchi L, Bianchi A (1989). Basil Oil and Tarragon Oil: Composition and Genotoxicity Evaluation. J. Essential Oil Res. 111-118

Tegtmeier M, Harnischfeger G (1994). Methods for the Reduction of Thujone Content in Pharmaceutical Preparations of Artemisia, Salvia and Thuja. Eur J Pharm Biopharm. 40: 337–340.

Teuscher E, Lindequist U (2010). Biogene Gifte. 3. Edition. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

VERORDNUNG (EG) Nr. 1925/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln, 30.12.2006,S. L 404/26

VERORDNUNG (EG) Nr. 1334/2008 DES EUROPAISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über Aromen und bestimmte Lebensmittelzutaten mit Aromaeigenschaften zur Verwendung in und auf Lebensmitteln sowie zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1601/91 des Rates, der Verordnungen (EG) Nr. 2232/96 und (EG) Nr. 110/2008 und der Richtlinie 2000/13/EG, 16.12.2008, S. L 354/34.

Vostrowsky O, Brosche T, Ihm H, Zintl R, Knobloch K (1981). On the Essential Oil Components from Artemisia-Absinthium I. Zeitschrift fur Naturforschung C-A Journal of Biosciences. 36: 369–377.

Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL (1997). Poison on line – acute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the Internet. N Engl J Med. 337: 825–827.

3 *Rhodiola rosea* (L.) SCOP. (Rosenwurz)

3.1 Ergebnis

Die Verwendung der Wurzel von *Rhodiola rosea* ist in der Europäischen Union nur für Nahrungsergänzungsmittel bekannt. Diese Produkte werden überwiegend als sogenanntes Adaptogen vermarktet. Aus den verfügbaren Humanstudien, in denen Tagesdosen von 100–1.800 mg *Rhodiola rosea* (meist als Wurzelextrakt) untersucht wurden, lässt sich kein Gefährdungspotential ableiten.

Eine Bewertung der verfügbaren Daten auf Level A (entsprechend der Leitlinie der EFSA) ergibt allerdings wesentliche Informationslücken. Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Das heißt, es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der Wurzel von großen Bevölkerungsgruppen, über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führte. Damit ist eine „Vermutung der Lebensmittelsicherheit“ (*presumption of safety)*, wie sie von der EFSA definiert ist, nicht anwendbar. Über den Novel-Food-Status der Wurzel und Zubereitungen daraus liegen keine abschließenden Informationen vor. Nur der Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln vor 1997 ist belegt. Nur in wenigen Humanstudien wurden mögliche unerwünschte Wirkungen erfasst. Zudem sind tierexperimentelle Studien der Wurzel bzw. von Extrakten aus der Wurzel zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität, die den üblichen Standards entsprechen, nicht verfügbar.

Hinweise auf mögliche gesundheitliche Bedenken ergeben sich aus dem Nachweis von Lotaustralin, einem cyanogenen Glykosid, in der Wurzel. Da weder Informationen zur üblichen Verzehrsmenge und Zubereitung der Wurzel noch zu möglichen Lotaustralinmengen in Extrakten (Nahrungsergänzungsmittel) vorliegen, kann kein Gefährdungspotential abgeleitet werden.

Die verfügbaren Daten rechtfertigen eine Empfehlung für die Aufnahme der Wurzel von *Rhodiola rosea* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, nicht.

3.2 Stellungnahme

3.2.1 Identität der Pflanze und der pflanzlichen Zubereitung (HagerDIGITAL, 2008)

- Familie: *Crassulaceae* (Dickblattgewächse)
- Unterfamilie: *Sedoideae*
- Gattung: *Rhodiola*
- Art: *Rhodiola rosea* (L.) SCOP.
- Synonyme: Es gibt 57 Synonyme (EcoPort, 2003). Beispielhaft sollen hier nur *Sedum rhodiola* DC., *Sedum rosea* (L.) Scop. und *Rhodiola arctica* A. Boriss. genannt werden. Laut Galambosi (2005) kann die Art in zwei Subspezies unterteilt werden: *Rhodiola rosea ssp. rosea* (L.) und *Rhodiola rosea ssp. arctica* (Boriss.) A. & D. Löve (Galambosi, 2005).
- gebräuchliche Bezeichnung: Rosenwurz; engl.: artic root, golden root, roseroot, king's crown, roseroot stonecrop
- bewertete Teile: Wurzel
- geographische Herkunft: zirkumpolar verbreitet, arktische Regionen (vorwiegend Alaska, Island, Skandinavien), Bergregionen von Zentral- und Nordeuropa, Russland, Kasachs-

tan, China, Japan, Korea, Mongolei, Ostküste von Nordamerika (HagerDIGITAL, 2008); in Europa unter anderem in Österreich, Bulgarien, Finnland, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, UK und Jugoslawien (Brown et al., 2002)

- Anbau- und Erntebedingungen: hauptsächlich Wildsammlungen; seit einigen Jahren gibt es Versuche zum kommerziellen Anbau in Russland, Deutschland, Norwegen und Finnland. Laut der russischen Arzneibuch-Monographie sollen die Rhizome zur Blüte- und Fruchtzeit gesammelt werden (HagerDIGITAL, 2008; Galambosi, 2005)
- Verfälschungen/Verwechslungen: können durch Rhizomdrogen anderer *Rhodiola*-Arten vorkommen

3.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Rhizome von 5 bis 6 Jahre alten Pflanzen werden zwischen September und Oktober ausgegraben, von Feinwurzeln befreit, gewaschen, in Stücke geschnitten und getrocknet (HagerDIGITAL, 2008; Galambosi, 2005).

3.2.3 Chemische Zusammensetzung

Die Wurzel (indische Herkunft) enthält 83 % Feuchtigkeit, 2,5 % Protein, 1,8 % Fett, 8,4 % Kohlenhydrate, 3 % Asche, 1,3 % Ballaststoffe, 0,6 µg/g Kupfer, 395 µg/g Eisen, 3761 µg/g Kalzium, 25 µg/g Zink, 1143 µg/g Natrium, 9316 µg/g Kalium, ca. 50 mg/g Tannine und ca. 20 mg/g Flavonoide. Aus der Wurzel sind 117 mg/g mit Methanol extrahierbare Substanzen enthalten, in denen 18 mg/g phenolische Substanzen enthalten sind. Außerdem enthält die Wurzel 62,5 µg/g Koffein (Anilakumar et al., 2006).

Das Verhältnis von haarigen Wurzeln zum Rhizom beträgt in der getrockneten Wurzel 70:30. Während der Flavonoidgehalt in den haarigen Wurzeln höher ist, sind die Konzentrationen an Salidrosid und Rosavin im Rhizom größer (Galambosi, 2006). Bezogen auf den Salidrosidgehalt trifft diese Aussagen laut Platikanov und Evstatieva (2008) nur für männliche Pflanzen zu; in weiblichen Pflanzen ist der Salidrosidgehalt im Rhizom sogar geringfügig niedriger (Platikanov und Evstatieva, 2008). Darüber hinaus ist der Salidrosidgehalt in Wurzel und Rhizom weiblicher Pflanzen über die Jahreszeiten relativ stabil, während er in männlichen Pflanzen mit der Vegetationszeit deutlich zunimmt (Platikanov und Evstatieva, 2008). Eine weitere Untersuchung ergab, dass in den Wurzeln männlicher Pflanzen die Mengen an Salidrosid und Tyrosol höher sind, die Wurzeln weiblicher Pflanzen dagegen mehr Rosarin, Rosin, Rosavin und Rosiridin enthalten (Egger et al., 2007).

Eine Übersicht der in der Wurzel identifizierten Inhaltsstoffe mit den Mengenangaben (soweit bekannt) ist in Tabelle 4.1 dargestellt. Der Flavonoidgehalt der Wurzel variiert zwischen 0,8 und 4,5 mg/g (HagerDIGITAL, 2008). Die Wurzeln enthalten 12 mg/g Vitamin C (Nordal, 1939).

Die Inhaltsstoffe der Wurzeln von Pflanzen unterschiedlicher Herkunft unterscheiden sich deutlich (Tabelle 4.1) und in kanadischen Wurzeln wurden weitere, noch nicht identifizierte Substanzen gefunden (Filion et al., 2008). Außerdem fällt bei Wurzeln kanadischer Herkunft ein hoher Tanningehalt auf (Filion et al., 2008).

Die im Rhizom nachweisbaren Phenylpropanoide sind in Blättern und Blüten nicht nachweisbar (HagerDIGITAL, 2008; Petsalo et al., 2006). Eine andere Untersuchung ergab, dass

auch die oberirdischen Pflanzenteile Salidrosid, Rosavin, Rosarin und Rosin enthalten. Der Gehalt in den Blättern beträgt etwa ein Viertel von dem in der Wurzel (Filion et al., 2008).

Ein Gefahrenpotential könnte von dem Cyanoglykosid Lotaustralin ausgehen. Diese Substanz wurde bisher nur von einer Arbeitsgruppe in der Wurzel (0,12 mg/g) nachgewiesen (Akgul et al., 2004). Ob Lotaustralin auch in Extrakten wiederzufinden ist und in welchen Mengen, ist bisher nicht untersucht worden.

Weitere analytische Studien (Ming et al., 2005; Tolonen et al., 2003) wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da unklar ist, welches Pflanzenteil untersucht wurde.

3.2.3.1 Ätherische Öle

Typisch für die Wurzel von *Rhodiola rosea* ist ein rosenartiger Duft der Wurzel, welcher durch die ätherischen Öle hervorgerufen wird. In Pflanzen verschiedener Herkunft (Norwegen [Rohloff, 2002], Finnland [Hethelyi et al., 2005], Mongolei [Shatar et al., 2007]) ist die Zusammensetzung der ätherischen Öle im Rhizom sehr variabel (Tabelle 4.2). Nur Geraniol kann in allen Pflanzen mit über 10 % der ätherischen Öle nachgewiesen werden (Shatar et al., 2007).

Insgesamt können bis zu 86 flüchtige Substanzen im Rhizom nachgewiesen werden, welche 0,5 mg/g des Trockengewichts des Rhizoms ausmachen (Rohloff, 2002).

Laut Rohloff (2002) überwiegen in den Rhizomen russischer Herkunft wiederum andere Substanzen, welche in norwegischen Rhizomen nur in Spuren vorkommen (Belov et al., 1994; Rohloff, 2002).

Tabelle 4.1: Inhaltsstoffe von *Rhodiola rosea* in der Wurzel, Wurzelextrakten und unbestimmten Extrakten in mg/g

Gruppe	Name	CAS	Wurzel	Referenzen	Wurzel-extrakte	Referenzen	Unbestimm-te Extrakte[28]	Referenzen
Phenyl-ethanoide	Salidrosid	10338-51-9	0,37–20,6	(Avula et al., 2009; Egger et al., 2007; Galambosi et al., 2007; Jager et al., 2010; Linh et al., 2000; Platikanov und Evstatieva, 2008; Wiedenfeld et al., 2007)	0,16–40	(Abidov et al., 2003; Chen et al., 2009; Filion et al., 2008; Hellum et al., 2010; Kucinskaite et al., 2007a; Kucinskaite et al., 2007b; Mattioli und Perfumi, 2011b; Panossian et al., 2009a; Panossian et al., 2008; Siwicki et al., 2007)	0,22–114,82	(Avula et al., 2009; Ganzera et al., 2001; Lee et al., 2009)
	Tyrosol	501-94-0	0,25–2,19	(Linh et al., 2000)	0,05–8	(Hellum et al., 2010; Panossian et al., 2009a; Panossian et al., 2008; Siwicki et al., 2007)	3,1	(Lee et al., 2009)
	Mongrhosid		2,57	(Avula et al., 2009)			0–6,94	(Avula et al., 2009)
	Viridosid		0,75	(Avula et al., 2009)			0,34–3,11	(Avula et al., 2009)
	2-Phenylethyl O-α-l-arabinopyranosyl-(1->6)-O-β-d-glucopyranosid			(Avula et al., 2009)			0–13,3	(Avula et al., 2009)
Phenyl-propanoide	Rosavin		1,4–45,51	(Avula et al., 2009; Egger et al., 2007; Iheozor-Ejidor und Dey, 2009; Jager et al., 2010; Wiedenfeld et al., 2007)	0,03–60	(Filion et al., 2008; Hellum et al., 2010; Kucinskaite et al., 2007a; Kucinskaite et al., 2007b; Panossian et al., 2009a; Panossian et al., 2008; Siwicki et al., 2007)	0–53,48	(Avula et al., 2009; Ganzera et al., 2001; Lee et al., 2009)
	Rosarin		2,4–4,6	(Avula et al., 2009; Galambosi et al., 2007)	0,1–21,21	(Filion et al., 2008; Kucinskaite et al., 2007a; Kucinskaite et al., 2007b; Siwicki et al., 2007)	0,2–26,5	(Lee et al., 2009) (Avula et al., 2009; Ganzera et al., 2001)
	Rosin	85026-55-7	0,79–2,5	(Avula et al., 2009; Galambosi et al., 2007)	0,06–16,53	(Filion et al., 2008; Kucinskaite et al., 2007a; Kucinskaite et al., 2007b; Siwicki et al., 2007)	0–9,7	(Lee et al., 2009) (Avula et al., 2009; Ganzera et al., 2001)

[28] Aufgrund der Inhaltsstoffe ist davon auszugehen, dass es sich ebenfalls um Wurzelextrakte handelt.

Fortsetzung Tabelle 4.1: Inhaltsstoffe von *Rhodiola rosea* in der Wurzel, Wurzelextrakten und unbestimmten Extrakten in mg/g

Gruppe	Name	CAS	Wurzel	Referenzen	Wurzel-extrakte	Referenzen	Unbestimm-te Extrakte[29]	Referenzen
	Triandrin	19764-35-3		(Furmanowa et al., 1998)				
	Cinnamyl-6'-O-β-xylopyranosyl-(1->2)-β-D-Gluco-pyranoside			(Avula et al., 2009; Tolonen et al., 2003)				
Phenyl-metha-noide	Phenylmethyl-O-α-l-Arabinofuranosyl-(1->6)-O-β-d-glucopyranosid		1,2	(Avula et al., 2009)			0–11,4	(Avula et al., 2009)
	Benzylalkohol O-α-l-arabinopyranosyl-(1->6)-O-β-d-Gluco-pyranoside		0,26	(Avula et al., 2009)			0–8,06	(Avula et al., 2009)
Flavo-lignan	Rodiolin/Rhodio-lin/Rhodiolinin		0,11-0,6	(Wiedenfeld et al., 2007)				
Flavonoide	Rhodionin			(HagerDIGITAL, 2008)				
	Rhodiosin			(HagerDIGITAL, 2008)				
	Tricin	520-32-1	2	(HagerDIGITAL, 2008)				
	Tricin-7-*O*-glykosid			(HagerDIGITAL, 2008)				
	Tricin-5-*O*-glykosid		5	(HagerDIGITAL, 2008)				
	Kämpferol 3-O-β-d-xylopyranosyl-(1->2)-β-d-Gluco-pyranoside		0,77	(Avula et al., 2009)			0–4,12	(Avula et al., 2009)
Cyano-glykosid	Lotaustralin	534-67-8	0,12	(Akgul et al., 2004)				
Phenoli-sche Säu-ren	Zimtalkohol	104-54-1	1,42–1,85	(Wiedenfeld et al., 2007)	0,05–0,2	(Hellum et al., 2010)		

[29] Aufgrund der Inhaltsstoffe ist davon auszugehen, dass es sich ebenfalls um Wurzelextrakte handelt.

Fortsetzung Tabelle 4.1: Inhaltsstoffe von *Rhodiola rosea* in der Wurzel, Wurzelextrakten und unbestimmten Extrakten in mg/g

Gruppe	Name	CAS	Wurzel	Referenzen	Wurzel-extrakte	Referenzen	Unbestimmte Extrakte[30]	Referenzen
	Chlorogensäure	327-97-9	0,71	(Wiedenfeld et al., 2007)	0,7–1,1	(Siwicki et al., 2007)		
	Gallussäure	149-91-7			3–10,3	(Siwicki et al., 2007)		
	Hydroxyzimtsäure	588-30-7		(PDR for Herbal Medicines, 2007)				
Mono-terpenoide	**Rosiridin**	100462-37-1	0,45–6,91	(Avula et al., 2009; Egger et al., 2007; Wiedenfeld et al., 2007)			0–69,20	(Avula et al., 2009; Ganzera et al., 2001)
	Sachalinol A			(Avula et al., 2009; Li et al., 2008)			0–0,28	(Avula et al., 2009)
	Rhodioloside A–C			(Ma et al., 2006)				
	Rhodiolosid D		0,97	(Avula et al., 2009; Li et al., 2008)			0–56,56	(Avula et al., 2009)
	Rhodiolosid E			(Ma et al., 2006)				
	Rhodiolosid F		0,61	(Avula et al., 2009)			0–0,44	(Avula et al., 2009)
	Rosiridol	101391-01-9		(Li et al., 2008)				
	Rhodiolol A			(Li et al., 2008)				
Triterpene	Daucosterol	474-58-8		(PDR for Herbal Medicines, 2007)				
	Beta-Sitosterol	83-46-5		(Akgul et al., 2004)				

[30] Aufgrund der Inhaltsstoffe ist davon auszugehen, dass es sich ebenfalls um Wurzelextrakte handelt.

3.2.3.2 Extrakte

Bei Extrakten handelte es sich hauptsächlich um wässrige bzw. hydroalkoholische Tinkturen oder getrocknete Wurzelextrakte (Brown et al., 2002).

Die erste Generation (~1970) von *Rhodiola-rosea*-Extrakten wurde auf 0,8 % Salidrosid standardisiert, weil damals angenommen wurde, dass Salidrosid der Hauptwirkstoff ist. In den späten 1980er-Jahren hat man erkannt, dass andere *Rhodiola*-Arten ebenfalls Salidrosid enthielten, aber pharmakologisch unwirksam waren, sodass ein neuer Standard entwickelt werden musste. Dubichev und Kollegen fanden Rosavin, Rosarin und Rosin als spezifische Inhaltsstoffe der Wurzel von *Rhodiola rosea* (Brown et al., 2002). Extrakte, die in den meisten Humanstudien eingesetzt werden, sind auf mindestens 3 % Rosavine (Rosavin, Rosarin, Rosin) und 0,8–1 % Salidrosid standardisiert (Brown et al., 2002).

Rosavine sind Marker für die Identität der Art, aber nicht zwingend die einzigen pharmakologisch aktiven Substanzen. Eine Identifizierung der aktiven Stoffe steht noch aus (Brown et al., 2002).

Die quantitative Zusammensetzung der bekannten Inhaltsstoffe weist in Extrakten eine wesentlich höhere Variation als in der Wurzel auf (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Auswahl von Komponenten des im Rhizom nachgewiesenen ätherischen Öls (Hethelyi et al., 2005; Rohloff, 2002; Shatar et al., 2007)

Name	CAS	% des Gesamtgehalts im ätherischen Öl
Geraniol	106-24-1	12,5–32,2
Myrtenol	515-00-4	1,7–36,9
Trans-Pinocarvenol	547-61-5	0,5–16,1
Cuminol	536-60-7	1,6–12,1
Octanol	111-87-5	2,8–13,7
n-Decanol	112-30-1	30,4
Limonen	138-86-3	1,1–4,9
alpha-Pinen	80-56-8	0,1–4,7
Sabinen	3387-41-5	0,1–1,5
Linalool	78-70-6	1,6–2,7
Dihydrocuminalkohol	1335-14-4	2,1
Perillaalkohol	536-59-4	0,5–1,7
Myrtenal	564-94-3	1,0–1,9

3.2.4 Spezifikation

Charakteristisch für einen *Rhodiola-rosea*-Wurzelstock-Extrakt ist ein Rosavin:Salidrosid-Verhältnis von 3:1, mindestens aber von 2:1. Die Rhizome anderer *Rhodiola*-Arten weisen höhere Salidrosid-Gehalte auf und enthalten keine oder nur geringe Mengen Rosavine (Rosavin, Rosin, Rosarin). Andere Markersubstanzen sind gegenwärtig nicht bekannt (HagerDIGITAL, 2008). Ganzera (2001) schlägt Rosiridin als weitere Markersubstanz vor (Ganzera et al., 2001). Da *Rhodiola quadrifida* auch Salidrosid, Rosavin und Rhodiolin enthält, sind diese Substanzen laut Wiedenfeld (2007) nicht als Marker zur Identifikation des Pflanzenmaterials geeignet (Wiedenfeld et al., 2007). Eine aktuellere Studie stellt Rosavin als Marker infrage, da diese Substanz in der Wurzel von Pflanzen aus Kanada nicht nachgewiesen werden konnte (Filion et al., 2008).

3.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Die Droge sollte kühl, trocken und vor Licht geschützt gelagert werden (HagerDIGITAL, 2008). Pasteurisieren der getrockneten, pulverisierten Wurzel führt zu einem Verlust an Salidrosid von über 98 % und an Rosavin von über 99 % (Jager et al., 2010).

3.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Die fleischigen und nach Rosen duftenden Rhizome werden gekocht verzehrt. Wegen ihrer adaptogenen Eigenschaften dienen sie auch als Tonikum (Lebensmittel-Lexikon, 2005).

Zubereitungen aus Wurzeln bzw. dem Rhizom werden seit rund 3000 Jahren als Lebensmittel in Ländern der nördlichen Halbkugel zur Unterstützung der geistigen Agilität verzehrt (Schilcher et al., 2007). Auch nach Alm (2004) ist das Rhizom essbar. In Norwegen wird die Pflanze gegessen, aber wahrscheinlich selten. Besser bekannt ist dies für andere Gebiete wie Sibirien, Alaska und Grönland (Alm, 2004).

Eingeborene in Alaska essen *Rhodiola rosea* (Pflanzenteil nicht benannt) als Gemüse, gekocht oder mit anderen Speisen gemischt (Galambosi, 2005).

Behauptungen über positive (adaptogene) Wirkungen stammen überwiegend aus Russland, China und der Mongolei (Alm, 2004).

Extrakte aus der Wurzel von *Rhodiola rosea* werden hauptsächlich als Antidepressivum, Anti-Aging- und Anti-Stress-Produkt vermarktet (EcoPort, 2003).

Ob es sich bei der Wurzel der Pflanze um ein nicht verkehrsfähiges neuartiges Lebensmittel in der Europäischen Union handelt, ist noch nicht abschließend geklärt. Nahrungsergänzungsmittel, welche Konzentrate der Wurzel enthalten, sind dagegen nicht neuartig.

3.2.7 Andere Verwendungszwecke

Rhodiola rosea ist eine traditionelle Heilpflanze in Osteuropa und Asien, gilt als ZNS-Stimulanz und Antidepressivum und wird bei der Behandlung von Erschöpfung eingesetzt (Tharakan und Manyam, 2006).

1969 wurde die medizinische Verwendung des Extraktes von *Rhodiola rosea* vom pharmazeutischen Komitee des Gesundheitsministeriums der UdSSR bei asthenischer Persönlichkeitsstörung, Neurosen, vaskulärer Dystonie, Hypotonie und Schizophrenie empfohlen (Panossian und Wikman, 2010).

In Schweden und anderen skandinavischen Ländern wird *Rhodiola rosea* als pflanzliches Arzneimittel bei Erschöpfung und als Psychostimulanz bzw. Stärkungsmittel genutzt (Brown et al., 2002). Andere Autoren berichten, dass die Pflanze in Norwegen nur arzneilich bei Skorbut (Behandlung oder Prävention) genutzt wird (Alm, 2004).

In Gebirgsregionen Zentraleuropas ist *Rhodiola rosea* als Heilpflanze zur Behandlung von Kopfschmerzen bekannt. Abkochung mit Milch soll eine Schwangerschaft fördern (Alm, 2004).

In Russland/Sibirien wird *Rhodiola rosea* als Aphrodisiakum genutzt und soll ein langes Leben fördern. In der Mongolei wird die Pflanze bei der Krebs- und Tuberkulosebehandlung

verwendet. Nordwestamerikas Eskimos haben Tuberkulose mit rohen Blüten behandelt (Alm, 2004). In der traditionellen Volksmedizin in Russland und Asien sollen die physische Ausdauer erhöht und die Arbeitsproduktivität gesteigert werden. *Rhodiola rosea* wird gegen Höhenkrankheit, zur Behandlung von Erschöpfung, Depressionen, Anämie, Impotenz, gastrointestinalen Erkrankungen, Infektionen und Erkrankungen des ZNS eingesetzt. In Zentralasien werden mit einem Tee aus *Rhodiola rosea* Erkältungen behandelt (Brown et al., 2002; Galambosi, 2005).

Ein Trockenextrakt aus der Wurzel von *Rhodiola rosea* (WS® 1375) wurde 2008 in Österreich als traditionelles Arzneimittel zugelassen. Als Wirkmechanismus wird eine Normalisierung der Konzentrationen der Monoamine und der Opioidpeptide angenommen. Die Anwendung beruht ausschließlich auf langjähriger Erfahrung. Die Tagesdosis beträgt 400 mg des Trockenextraktes. Eine Standardisierung dieses Extraktes wird nicht beschrieben. Das Produkt ist mit dem Warnhinweis versehen, dass die Tabletten nicht von Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion eingenommen werden sollten, da diesbezüglich keine hinreichenden Daten vorliegen. Wechselwirkungsstudien oder Studien zur Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit bzw. die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Da keine Untersuchungen zur Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillperiode vorliegen, wird eine Anwendung in dieser Zeit nicht empfohlen. Hypersensibilitätsreaktionen und Hypoglykämie wurden berichtet, Angaben über die Häufigkeit können auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht gemacht werden (Vitango 200 mg Filmtabletten, 2009).

3.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Rhodiolae roseae rhizoma wurde 2009 in die Prioritätenliste des *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) aufgenommen (HMPC, 2009; HMPC, 2010).

3.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Wurzel wird außerhalb der Europäischen Union als Lebensmittel (Gemüse) verwendet. In der Europäischen Union werden zahlreiche Nahrungsergänzungsmittel, die *Rhodiola rosea* als Mono- oder Kombipräparat enthalten, vertrieben. Die empfohlene Dosierung von *Rhodiola-rosea*-Produkten ist abhängig von der Standardisierung (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002). Für eine chronische Aufnahme von *Rhodiola-rosea*-Extrakten werden folgende Mengen pro Tag empfohlen:

- 360–600 mg Extrakt standardisiert auf 1 % Rosavin
- 180–300 mg Extrakt standardisiert auf 2 % Rosavin
- 100–170 mg Extrakt standardisiert auf 3,6 % Rosavin (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002)

Mit der Einnahme sollte einige Wochen vor dem Stress begonnen und während dieser Zeit fortgeführt werden. Einnahmen von einmalig bis zu vier Monaten sind beschrieben (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002). Es ist nicht bekannt, auf welchen Angaben diese Mengen beruhen.

Für eine einmalige Einnahme wird die dreifache Menge der chronischen Aufnahme empfohlen (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002).

Der Export von getrockneten Wurzeln aus Russland betrug 2005 ca. 20–30 Tonnen pro Jahr (Galambosi, 2005). Laut Galambosi (2005) nutzen über 46 Firmen *Rhodiola rosea* in ihren Produkten (Galambosi, 2005).

Anhand der verfügbaren Daten ist keine Expositionsabschätzung möglich.

3.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

In zahlreichen Untersuchungen wurden die adaptogenen Wirkungen der Pflanze untersucht (Tabelle 4.3). Zwar wird nicht in allen Studien eindeutig beschrieben, dass Extrakte aus der Wurzel verwendet werden, allerdings kann man aufgrund der Standardisierung auf Inhaltsstoffe, die nur für die Wurzel typisch sein sollen, darauf schließen. Ursprünglich wurde angenommen, dass Salidrosid der wirksame Bestandteil ist, sodass in früheren Studien (aus der ehemaligen Sowjetunion) Extrakte nur auf den Salidrosid-Ggehalt standardisiert wurden. Seit den 1980er-Jahren wurde dann zusätzlich auf die Rosavine (Rosavin, Rosarin, Rosin) standardisiert (Tolonen et al., 2003).

Eine Arbeitsgruppe hat in der Wurzel 0,12 mg/g des Cyanoglykosids Lotaustralin nachgewiesen (Akgul et al., 2004). Cyanoglykoside selbst sind relativ untoxisch (ACF, 2004). Aus Cyanoglykosiden entsteht durch Verletzung des Pflanzenmaterials und der damit verbundenen Freisetzung von Glykosidasen Blausäure. Dieser Prozess kann durch eine Inaktivierung der Enzyme (z.B. Hitzeinaktivierung durch Kochen) verhindert werden. Blausäure wird außerdem aus Cyanoglykosiden durch Glykosidasen der Darmflora freigesetzt. Aus der genannten Menge Lotaustralin könnte Blausäure von bis zu 12,4 mg/kg Wurzel freigesetzt werden. Eine Humanstudie mit dem strukturell sehr ähnlichen Linamarin[31] ergab, dass etwa ein Drittel des Cyanoglykosids unverändert ausgeschieden wird (Carlsson et al., 1999). Demnach könnten im menschlichen Körper etwa 8 mg Blausäure pro kg verzehrter Wurzel freigesetzt werden. Es ist nicht bekannt, welche Menge der Wurzel traditionell gegessen wird. In der Literatur findet man Hinweise, dass die Wurzel gekocht wird, Hinweise zu anderen Zubereitungen sind nicht bekannt. Mit Blick auf die Nahrungsergänzungsmittel fehlen Daten zur Menge des Rohmaterials der Wurzel, welche für die Herstellung der Extrakte eingesetzt wird, sowie Informationen zur Menge an Lotaustralin in den Extrakten.

Unerwünschte Nebenwirkungen sind kaum bekannt. Die meisten Studien (Dauer: einmalig bis 84 Tage, Anzahl aller Probanden in den Verum-Gruppen: 486; Tabelle 4.3) untersuchen mögliche unerwünschte Wirkungen nicht. Nur drei Studien (Bystritsky et al., 2008; Fintelmann und Gruenwald, 2007; Spasov et al., 2000) haben unerwünschte Wirkungen erfasst bzw. die Sicherheit der Einnahme untersucht (Dauer: 20 bis 84 Tage, Anzahl aller Probanden in den Verum-Gruppen: 150). Nur eine dieser drei Studien (Bystritsky et al., 2008) konnte unerwünschte Wirkungen (Benommenheit bei zwei von zehn Personen und Mundtrockenheit bei vier von zehn Personen) messen, die Aussagekraft dieser Feststellung ist aber dahingehend gering, dass keine Kontrollen in dieser Studie verwendet wurden.

In einem Review wird darauf hingewiesen, dass 1,5–2 g und mehr des *Rhodiola-rosea*-Extrakts (standardisiert auf 2 % Rosavin) bei einigen Personen Reizbarkeit und Schlafstörungen innerhalb einiger Tage hervorrufen können (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002). Aus dieser Publikation geht nicht hervor, inwieweit diese Aussage auf klinischen Studien oder Fallberichten beruht.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002).

[31] Lotaustralin enthält eine Methylgruppe zusätzlich

Pharmakokinetische Daten von potentiell wirksamen Inhaltsstoffen liegen nicht vor (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002). Nur von *p*-Tyrosol ist bekannt, dass es schnell und dosisabhängig resorbiert wird (*Rhodiola rosea*. Monograph, 2002).

Tabelle 4.3: Übersicht über verfügbare Humanstudien mit *Rhodiola rosea*

Intervention	Dosis pro Tag	Design[32]	Dauer	Proban-den (Alter)	n (Kontrol-le/ Verum)	Endpunkte	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Rhodiola-rosea-Kapseln (keine weiteren Angaben)	1..788 mg (nicht charakterisiert)	PK, DB, R, C	7 d	♀♂ (20–33)	15/15	Parameter des oxidativen Stresses bei Hypoämie	keine Angaben	(Wing et al., 2003)
Pulver	1.500 mg bzw. 1.000 mg (3 % Rosavine)	PK, DB, R, C	4 d	♂ (19–39)	12/12	Phosphatkinetik der Skelett-muskulatur nach sportlicher Belastung	keine Angaben	(Walker et al., 2007)
Wurzelextrakt „SHR-5“	170 mg (4,5 mg Salidrosid = 2,6 %)	PK, DB, R, C	14 d	♀♂ (24–35)[33]	56/56	Einfluss auf arbeitsbedingte Ermüdungserscheinungen, ein Effekt beschrieben, nur in erster Phase, keine Gesamt-auswertung	keine unerwünschten Wirkungen	(Darbinyan et al., 2000)
„*Rhodiola rosea*“ (keine weiteren Angaben)	170 mg (nicht charakterisiert)	PK, DB, R, C	28 d	♂ (20–30)	31/31	Einfluss einer chronischen Supplementierung auf physi-sche Leistungsfähig-keit/Ausdauer	keine Angaben	(Parisi et al., 2009)
Rhodiola-rosea-Extrakt	200 mg (1 % Salidrosid, 3 % Rosavin)	PK, DB, R, C	1-malig	♀♂ (ca. 21)	12/12	Einfluss auf sportliche Aus-dauer, Muskelkraft, Schnel-ligkeit, Reaktionsfähigkeit und ausdauernde Aufmerk-samkeit	keine unerwünschten Wirkungen	(De Bock et al., 2004)
Wurzelextrakt „SHR-5“	576 mg (16 mg Salidrosid = 2,77 %)	PK, DB, R	28 d	♀♂ (20–55)[34]	30/30	Einfluss auf Erschöpfung, Aufmerksamkeit, Lebensqua-lität und morgendlichen Cor-tisolanstieg im Speichel	keine unerwünschten oder schweren Ne-benwirkungen	(Olsson et al., 2009)
Wurzelextrakt „SHR-5“	370 mg[35] 555 mg	PK, DB, R	1-malig	♂ (19–21)	40/41 40/20	geistige Leistungsfähigkeit und Sicherheit (Fragebogen, ärztliche Überwachung), Blutdruck, Puls	keine unerwünschten Wirkungen	(Shevtsov et al., 2003)

[32] PK – placebokontrolliert, DB – doppelblind, R – randomisiert, C – crossover
[33] Mediziner im Nachtdienst
[34] mit Erschöpfungssyndrom (ICD F43.8)
[35] laut Autoren die mittlere Standarddosierung mit *well-established medical use* als Psychostimulanz/Adaptogen

Fortsetzung Tabelle 4.3: Übersicht über verfügbare Humanstudien mit *Rhodiola rosea*

Intervention	Dosis pro Tag	Design[36]	Dauer	Probanden (Alter)	n (Kontrolle/ Verum)	Endpunkte	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Wurzelextrakt „SHR-5“	340 mg 680 mg	PK, DB, R	42 d	♀♂ (18–70)[37]	29/31 29/29	Wirkung auf Symptome der Depression, Schlafstörungen, emotionale Stabilität, Somatisierung, Selbstwertschätzung	keine schweren unerwünschten Wirkungen	(Darbinyan et al., 2007)
Wurzelextrakt „SHR-5“	288 mg (2,3 % Salidroside, 0,4 % *p*-Tyrosol, 2,7 % Rosavin)	PK, DB, R	7 d	♀♂	10/10	ultraschwache Photonenemission (UPE) der Handfläche, Fragebogen zum Stress- und Müdigkeitsempfinden	keine Angaben	(Schutgens et al., 2009)
Rhodiola-rosea-Extrakt	200 mg (2 mg Salidrosid = 1 %, Rosavin = 3 %)	PK, DB, R	28 d	♀♂ (ca. 21)	12/12	Einfluss auf sportliche Ausdauer, Muskelkraft, Schnelligkeit, Reaktionsfähigkeit und ausdauernde Aufmerksamkeit	moderate Kopfschmerzen (n=1) und Schlafstörungen (n=1) in der Verum-Gruppe, leichte Kopfschmerzen in der Placebo-Gruppe (n=1)	(De Bock et al., 2004)
Wurzelextrakt „SHR-5“	100 mg	PK, DB, R	20 d	♂ (17–19)[38]	20/20	Physische und mentale Fitness, „*well-being*“, **unerwünschte Wirkungen wurden erfasst**	keine unerwünschten Wirkungen	(Spasov et al., 2000)
„*Rhodiola rosea*“ (keine weiteren Angaben)	170 mg (nicht charakterisiert)	PK, DB	28 d	♂ (20–35)	14/14	Einfluss einer chronischen Supplementierung auf physische Leistungsfähigkeit und antioxidative Kapazität	keine Angaben	(Parisi et al., 2010)
Wurzelextrakt „Rhodax®“	340 mg[39]	PK, R	30 d + 6 d	(21–24)	24/12	Plasmalevel vom C-reaktiven Protein (CRP) und der Kreatininkinase (CK) nach sportlicher Belastung	keine Angaben	(Abidov et al., 2004)

[36] PK – placebokontrolliert, DB – doppelblind, R – randomisiert, C – crossover
[37] mit leichter bis moderater Depression
[38] indische Studenten während des Examens
[39] Zusammensetzung soll in Ganzera et al., 2001 veröffentlicht worden sein, aber kein Hinweis, welches der analysierten Produkte das verwendete ist

Fortsetzung Tabelle 4.3: Übersicht über verfügbare Humanstudien mit *Rhodiola rosea*

Intervention	Dosis pro Tag	Design[14]	Dauer	Probanden (Alter)	n (Kontrolle/ Verum)	Endpunkte	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Rhodiola-rosea-Konzentrat „Rhodiolin“	200 mg	PK, DB, R	28 d	♂ (ca. 21)	11/11	Einfluss auf Redoxparameter vor und nach sportlicher Leistung	keine Angaben	(Skarpanska-Stejnborn et al., 2009)
Extrakt „Rodax®“	340 mg (je 30 mg Rosavin, Rosarin, Salidrosid, Rosin, Rhodalgin, Azetylrhodalgin, Rosaridin, Rosaridol)	unverblindet, keine Kontrolle	70 d & 30 d safety follow-up	♀♂ (18–64)[40]	0/10	versch. Skalen der Angsteinschätzung, Blut- und Urinuntersuchungen, **Nebenwirkungscheckliste**, **Bericht über unerwünschte Wirkungen**	Benommenheit (n=2), trockener Mund (n=4)	(Bystritsky et al., 2008)
Wurzelextrakt „Vigodana®“[41]	2 Kapseln tgl., keine Mengenangaben[42]	unverblindet, keine Kontrolle	84 d	♀♂ (50–89)[43]	0/120	Effizienz und **Sicherheit**, unerwünschte Wirkung durch nicht näher charakterisierte Befragung erfasst	keine unerwünschten Wirkungen	(Fintelmann und Gruenwald, 2007; Grünwald et al., 2008)

[40] Patienten mit generalisierter Angststörung
[41] enthält außerdem Vitamine E, B_6, B_{12}, Folsäure und Magnesium, keine Mengenangaben
[42] 1 Kapsel enthält 200 mg Extrakt aus *Rhodiola rosea*, 199 mg Magnesiumoxid (entspricht 120 mg Magnesium), 100 mg Vitamin E, 5 mg Vitamin B_6, 500 µg Folsäure, 20 µg Vitamin B_{12} laut Verbraucherinformation Vigodana®uno, 2010
[43] Patienten mit reduzierter physischer und kognitiver Leistung

3.2.10.1 Tierstudien

Die verfügbaren Studien mit Tieren (Maus, Ratte, Kaninchen) wurden durchgeführt, um die adaptogene Wirkung von Wurzelextrakten (Abidov et al., 2003; Bawa und Khanum, 2009; Chen et al., 2009; Huang et al., 2009; Kim et al., 2006; Mattioli et al., 2009; Mattioli und Perfumi, 2011a; Mattioli und Perfumi, 2011b; Panossian et al., 2007; Panossian et al., 2009b; Panossian et al., 2008; Perfumi und Mattioli, 2007; Petkov et al., 1986; Siwicki et al., 2007) und Salidrosid (Panossian et al., 2007; Wang et al., 2009) zu untersuchen. Dabei wurden Konzentrationen der Wurzelextrakte von bis zu 6 g/kg Körpergewicht verwendet. Die Studiendauer betrug maximal 3–4 Wochen (Chen et al., 2009; Huang et al., 2009; Lee et al., 2009; Mattioli et al., 2009; Qu et al., 2009) bzw. 12 Wochen bei diabetischen Mäusen (Kim et al., 2006). Aussagen zur sicheren Verwendung lassen sich anhand dieser Studien nicht ableiten.

Eine Studie mit Ratten (48 Tiere pro Behandlung) ergab, dass ein Wurzelextrakt von *Rhodiola rosea* (50 mg/kg, oral) die Pharmakokinetik von Theophyllin nicht beeinflusst. Eine weitere Studie zur Beeinflussung der Pharmakokinetik von Warfarin durch einen Wurzelextrakt (54 Ratten pro Behandlung) ergab, dass zwar die maximale Plasmakonzentration von Warfarin signifikant erhöht ist, alle anderen Parameter (Halbwertszeit, Clearance, Verteilungsvolumen, AUC) aber nicht beeinflusst werden. Dies betraf auch die Blutgerinnung (Panossian et al., 2009b).

Die Pharmakokinetik von Salidrosid wurde in zwei Rattenstudien untersucht (Chang et al., 2007; Yu et al., 2008). Die Gabe von 12 mg/kg Körpergewicht führt zu einer maximalen Plasmakonzentration von 4,3 µg/ml nach 15 min und einem AUC-Wert von 3,4 µg/ml*h. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 31 % (Yu et al., 2008). Die Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht ergibt eine maximale Plasmakonzentration von 6,5 µg/ml nach 30 min und einen AUC-Wert von 8,5 µg/ml*h. Die orale Bioverfügbarkeit wurde in dieser Studie mit 98 % ermittelt (Chang et al., 2007).

3.2.10.2 *In-vitro*-Studien

Ethanolische Wurzelextrakte verschiedener *Rhodiola-rosea*-Klone hemmen *in vitro* die Aktivität von CYP3A4[44] und P-Glykoprotein. Daher könnten Extrakte aus dem Rhizom zu Interaktionen mit Arzneimitteln führen. Die Inhaltsstoffe, auf welche die Extrakte normalisiert werden (Salidrosid, Tyrosol, Rosarin, Rosavin, Rosin, Zimtalkohol), scheinen für diese Enzymhemmung nicht verantwortlich zu sein. Welche Inhaltsstoffe wirksam sind, ist noch unklar (Hellum et al., 2010). In einer anderen Studie korreliert die *In-vitro*-Hemmung von CYP3A4 und CYP19 (Aromatase) eines ethanolischen Extrakts der Wurzel mit der Rosarinkonzentration des Extraktes (Scott et al., 2006).

Die Aktivität von sowohl MAO[45] A als auch MAO B wird in vergleichbarem Ausmaß *in vitro* sowohl durch methanolische als auch wässrige Extrakte und, in geringerem Umfang, auch durch Extrakte mit Dichlormethan (jeweils 100 µg/ml) gehemmt (Tabelle 4.4). Ein Vergleich der bekannten Inhaltsstoffe (10 µM) ergab, dass diese vorwiegend MAO B hemmen. Nur EGCG-Dimere, Zimtalkohol und Rosiridin hemmen MAO A. Während Tyrosol, Triandrin, Rhodioloside B und C sowie Salidrosid nur MAO B hemmen, sind Rosarin, Rosavin und Rosin inaktiv (van Diermen et al., 2009).

[44] CYP – Cytochrom P450
[45] MAO – Monoaminooxidase

Tabelle 4.4: Hemmung von MAO A und MAO B (in %) durch Wurzelextrakte von *Rhodiola rosea* (100 µg/ml)

Wurzelextrakt mit	MAO-A-Hemmung	MAO-B-Hemmung
Wasser	84,3 ± 0,8	88,9 ± 0,3
Methanol	92,5 ± 0,1	81,8 ± 0,3
Dichlormethan	50,5 ± 0,1	66,9 ± 0,3

Ein ethanolischer Extrakt hemmt dosisabhängig die Aktivität von Phospholipase A_2 sowie COX[46]-1 und COX-2, wobei die Aktivität von COX-2 stärker gehemmt wird (Pooja et al., 2009). Ethanolische Extakte hemmen außerdem auch die Aktivität der Acetylcholinesterase (Hillhouse et al., 2004; Wang et al., 2007).

In einem Poster-Abstract wurde behauptet, dass *Rhodiola-rosea*-Extrakte Estrogen-Rezeptoren (ER)-vermittelt das Wachstum von ER-positiven Zelllinien stimulieren (sowohl wässrige als auch DMSO-Extrakte). Diese Wachstumsstimulation sei nicht in ER-negativen Zelllinien aufgetreten. Dieser Effekt in ER-positiven Zelllinien wird nicht wie bei Estradiol oder Phytoestrogenen durch Tamoxifen oder das Antiöstrogen Faslodex gehemmt. Daher sehen die Autoren hier eine Gefährdung für Patienten mit ER-positivem Brustkrebs (Kim et al., 2005). Diese Behauptungen werden durch keine publizierten Studien untermauert.

Salidrosid ist im Ames-Test nicht genotoxisch (OECD, 1997a) und induziert keine Chromosomenabberationen (OECD, 1997b) und keine Mikrokerne (OECD, 1997c; Zhu et al., 2010).

3.2.11 Risikocharakterisierung

Aus den verfügbaren Humanstudien, in denen Tagesdosen von 100–1.800 mg *Rhodiola rosea* (meist als Wurzelextrakt) untersucht wurden, lässt sich kein Gefährdungspotential ableiten. In einem Review wird behauptet, dass ein bestimmter Wurzelextrakt von *Rhodiola rosea* (SHR-5) wahrscheinlich bis zu Dosierungen von 555 mg täglich sicher sein soll (Natural Standard Monograph, 2010). Einige Publikationen zu *Rhodiola rosea* sind in russischer Sprache verfasst, ein Abstrakt ist zum Teil nicht vorhanden.

Unsicherheiten ergeben sich allerdings aus der hohen Variabilität der quantitativen Zusammensetzung der relevanten Inhaltsstoffe in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht der Pflanze, Vegetationsphase, Alter der Pflanze/des Pflanzenteils und vor allem Herkunft der Pflanze. In Extrakten, welche überwiegend in Studien verwendet werden, sind die Variationen noch ausgeprägter. Dies wird durch eine Standardisierung auf Salidrosid und Rosavin versucht auszugleichen, allerdings ist nach wie vor unklar, ob es sich bei diesen Stoffen tatsächlich um die (alleinigen) wirkbestimmenden Inhaltsstoffe handelt. Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Extrakte aus der Wurzel verschiedene Enzymaktivitäten hemmen. Diese Wirkung ist nicht allein auf einzelne bekannte Inhaltsstoffe zurückzuführen. Einige Autoren vermuten, dass die sogenannten adaptogenen Wirkungen auf eine Hemmung der MAO A und MAO B zurückzuführen sind (Kelly, 2001). Allerdings könnten diese, bisher nur *in vitro* untersuchten, Wirkungen auch zu Wechselwirkungen mit Medikamenten und Lebensmitteln führen. Gleiches gilt für die Hemmung von CYP3A4.

Die Verwendung der Wurzel ist in der Europäischen Union nur für Nahrungsergänzungsmittel bekannt. Für eine Expositionsabschätzung hinsichtlich Menge, Häufigkeit und Dauer der Einnahme liegen keine Daten vor. Ebenso ist unbekannt, seit wann Nahrungsergänzungsmittel mit der Wurzel von *Rhodiola rosea* auf dem Markt der Europäischen Union erhältlich sind.

[46] COX – Cyclooxygenase

Für eine Risikoabschätzung der Lotaustralinaufnahme fehlen wesentliche Informationen der Exposition sowie toxikologische Studien. Basierend auf der Schlussfolgerung des *Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (ACF, 2004),* wonach 3,6 µg Cyanid pro kg Körpergewicht wahrscheinlich keine akuten toxischen Wirkungen haben, wäre der Verzehr von 17 g der Wurzel im rohen Zustand für einen erwachsenen Menschen mit 60 kg Körpergewicht unproblematisch. Bezüglich der Cyanidgehalte von Maniokmehl hat das JECFA 1993 geschlussfolgert, dass bis zu 10 mg Blausäure pro kg Maniokmehl nicht mit akut toxischen Wirkungen assoziiert ist (WHO, 1993). Die der Lotaustralinmenge äquivalente Blausäurekonzentration der Wurzel von *Rhodiola rosea* liegt mit 12,4 mg/kg geringfügig darüber. Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann daraus kein Gefährdungspotential abgeleitet werden.

Die Datenlage reicht ebenfalls nicht aus, um einen NOAEL oder einen TDI für eine chronische Exposition mit Cyaniden abzuleiten (ACF, 2004).

Die letale Dosis an Blausäure für den Menschen wird mit 0,5–3,5 mg/kg Körpergewicht angegeben (Halstrom und Moller, 1945). Bezogen auf einen 60 kg schweren Menschen sind das 30–210 mg Blausäure. Unter der theoretischen Annahme, dass Blausäure im menschlichen Körper zu 100 % aus Lotaustralin freigesetzt wird, entsprechen die letalen Blausäuremengen 2,4–17 kg der Wurzel.

Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten zur Wurzel von *Rhodiola rosea* sollten Präparate nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Weiterhin sind keine Daten vorhanden, um das Risiko für Kinder abzuschätzen. Auf dem Informationsblatt eines in Österreich als traditionelles Arzneimittel zugelassenen Präparates mit einem Wurzelextrakt wird vor der Anwendung durch Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion gewarnt, da diesbezüglich keine hinreichenden Daten vorliegen. Außerdem wird auf Hypersensibilitätsreaktionen und Hypoglykämie hingewiesen, wobei Angaben über die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht gemacht werden können.

Eine Bewertung der verfügbaren Daten auf Level A (entsprechend der Leitlinie der EFSA) ergibt wesentliche Informationslücken. Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Das heißt, es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der Wurzel, von großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führt. Damit ist eine *presumption of safety*, wie sie von der EFSA definiert ist, nicht anwendbar. Über den Novel-Food-Status der Wurzel und Zubereitungen daraus liegen keine abschließenden Informationen vor. Nur der Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln vor 1997 ist belegt. Es ist zweifelhaft, dass diese von größeren Bevölkerungsgruppen über einen längeren Zeitraum eingenommen wurden. Des Weiteren wurden nur in wenigen Humanstudien mögliche unerwünschte Wirkungen erfasst. Zudem sind tierexperimentelle Studien der Wurzel bzw. von Extrakten aus der Wurzel zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität, die den üblichen Standards entsprechen, nicht verfügbar.

Hinweise auf mögliche gesundheitliche Bedenken ergeben sich aus dem Nachweis von Lotaustralin, einem cyanogenen Glykosid, in der Wurzel durch eine Arbeitsgruppe. Da weder Informationen zur üblichen Verzehrsmenge und Zubereitung der Wurzel noch zu möglichen Lotaustralinmengen in Extrakten (Nahrungsergänzungsmittel) vorliegen, kann kein Gefährdungspotential abgeleitet werden.

3.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit bei der gesundheitlichen Bewertung der Wurzel von *Rhodiola rosea* besteht in Bezug auf die historische Exposition und die aktuelle Exposition als Lebensmittel. Ob es sich bei der Wurzel um ein in der Europäischen Union nicht verkehrsfähiges neuartiges Lebensmittel handelt, ist derzeit nicht abschließend bewertet. Umfassende toxikologische Untersuchungen liegen nicht vor. Die verfügbaren Daten rechtfertigen jedoch eine Empfehlung für die Aufnahme der Wurzel von *Rhodiola rosea* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, nicht.

3.4 Referenzen

Rhodiola rosea. Monograph (2002). Altern Med Rev. 7: 421–423.

EcoPort (2003). http://ecoport.org (Stand: 12.05.2010).

Lebensmittel-Lexikon (2005). 4. Auflage. B.Behr's Verlag GmbH & Co. KG, Hamburg.

PDR for Herbal Medicines (2007). 4. Auflage. Thomson Healtcare Inc., Montvalle.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Vitango 200 mg Filmtabletten (2009). http://www.pharmazie.com/graphic/A/07/0-50007.pdf (Stand: 28.07.2010).

Verbraucherinformation Vigodana®uno (2010). http://www.loges.de/files/downloads/PB_vigodana_uno_ohne %20R %C3 %A4nder.pdf (Stand: 10.06.2010).

Abidov M, Crendal F, Grachev S, Seifulla R, Ziegenfuss T (2003). Effect of extracts from *Rhodiola rosea* and *Rhodiola crenulata* (Crassulaceae) roots on ATP content in mitochondria of skeletal muscles. Bull Exp Biol Med. 136: 585–587.

Abidov M, Grachev S, Seifulla RD, Ziegenfuss TN (2004). Extract of *Rhodiola rosea* radix reduces the level of C-reactive protein and creatinine kinase in the blood. Bull Exp Biol Med. 138: 63–64.

ACF (2004). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (ACF) on hydrocyanic acid in flavourings and other ingredients with flavouring properties. The EFSA Journal. 105: 1–28.

Akgul Y, Ferreira D, Abourashed EA, Khan IA (2004). Lotaustralin from *Rhodiola rosea* roots. Fitoterapia. 75: 612–614.

Alm T (2004). Ethnobotany of *Rhodiola rosea* (Crassulaceae) in Norway. SIDA. 21: 321–344.

Anilakumar PKR, Khanum F, Bawa AS (2006). Phytoconstituents and antioxidant potency of *Rhodiola rosea* – A versatile adaptogen. Journal of Food Biochemistry. 30: 203–214.

Avula B, Wang YH, Ali Z, Smillie TJ, Filion V, Cuerrier A, Arnason JT, Khan IA (2009). RP-HPLC determination of phenylalkanoids and monoterpenoids in *Rhodiola rosea* and identification by LC-ESI-TOF. Biomed Chromatogr. 23: 865–872.

Bawa AS, Khanum F (2009). Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea* – “a second-generation adaptogen“. Phytother Res. 23: 1099–1102.

Blov VN, Lavrova TV, Vashkevich NG, Mikhailov AY (1994). Extraction of essential oils from plant raw-material by steam distillation. Russian Journal of Applied Chemistry. 67: 154–156.

Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z (2002). *Rhodiola rosea*: A phytomedicinal overview. HerbalGram. 40–52.

Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD (2008). A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). J Altern Complement Med. 14: 175–180.

Carlsson L, Mlingi N, Juma A, Ronquist G, Rosling H (1999). Metabolic fates in humans of linamarin in cassava flour ingested as stiff porridge. Food Chem Toxicol. 37: 307–312.

Chang YW, Yao HT, Hsieh SH, Lu TJ, Yeh TK (2007). Quantitative determination of salidroside in rat plasma by on-line solid-phase extraction integrated with high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography B – Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 857: 164–169.

Chen QG, Zeng YS, Qu ZQ, Tang JY, Qin YJ, Chung P, Wong R, Hagg U (2009). The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. Phytomedicine. 16: 830–838.

Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmstrom C, Panossian A (2007). Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. Nord J Psychiatry. 61: 343–348.

Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H (2000). *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue – a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. Phytomedicine. 7: 365–371.

De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M, Hespel P (2004). Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 14: 298–307.

Egger P, DAmbrosio M, Aiello N, Contrini C, Fusani P, Scortezzini F, Vender C (2007). Active constituents profiling of *Rhodiola rosea* L. Planta Medica. 73: 907–907.

Filion VJ, Saleem A, Rochefort G, Allard M, Cuerrier A, Arnason JT (2008). Phytochemical analysis of Nunavik *Rhodiola rosea* L. Natural Product Communications. 3: 721–726.

Fintelmann V, Gruenwald J (2007). Efficacy and tolerability of a *Rhodiola rosea* extract in adults with physical and cognitive deficiencies. Adv Ther. 24: 929–939.

Furmanowa M, Skopinska-Rozewska E, Rogala E, Hartwich M (1998). *Rhodiola rosea* in vitro culture - Phytochemical analysis and antioxidant action. Acta Societatis Botanicorum Poloniae. 67: 69–73.

Galambosi B (2005). *Rhodiola rosea* L. from Wild Collection to Field Production. Medicinal Plant Conservation. 11: 31–35.

Galambosi, B (2006). Demand and Availability of *Rhodiola rosea* L. Raw Material. In: Medicinal and Aromatic Plants. Verlag, Wageningen. 233–236.

Galambosi B, Galambosi Z, Slacanin I (2007). Comparison of natural and cultivated roseroot (*Rhodiola rosea* L.) roots in Finland. Zeitschrift für Arznei- & Gewürzpflanzen. 12: 141–147.

Ganzera M, Yayla Y, Khan IA (2001). Analysis of the marker compounds of *Rhodiola rosea* L. (golden root) by reversed phase high performance liquid chromatography. Chem Pharm Bull (Tokyo). 49: 465–467.

Grünwald J, Busch R, Biller A (2008). Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination mit *Rhodiola-rosea*-Extrakt bei älteren Erwachsenen mit verminderter körperlicher und geistiger Vitalität. Phytotherapie. 4: 19–22.

Halstrom F, Moller KO (1945). The content of cyanide in human organs from cases of poisoning with cyanide taken by mouth; with a contribution to the toxicology of cyanides. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1: 18–28.

Hellum BH, Tosse A, Hoybakk K, Thomsen M, Rohloff J, Georg NO (2010). Potent in vitro inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein by *Rhodiola rosea*. Planta Med. 76: 331–338.

Hethelyi EB, Korany K, Galambosi B, Domokos J, Palinkas J (2005). Chemical composition of the essential oil from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. grown in Finland. Journal of Essential Oil Research. 17: 628–629.

Hillhouse BJ, Ming DS, French CJ, Towers GHN (2004). Acetylcholine esterase inhibitors in *Rhodiola rosea*. Pharmaceutical Biology. 42: 68–72.

HMPC (2009). Meeting Report, 15–16 July 2009.

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/46680609en.pdf (Stand: 26.05.2010).

HMPC (2010). Overview of assessment work – Priority list (status March 2010). http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/27806706en.pdf (Stand: 26.05.2010).

Huang SC, Lee FT, Kuo TY, Yang JH, Chien CT (2009). Attenuation of long-term *Rhodiola rosea* supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat. Chin J Physiol. 52: 316–324.

Iheozor-Ejidor P, Dey ES (2009). Extraction of rosavin from *Rhodiola rosea* root using supercritical carbon dioxide with water. Journal of Supercritical Fluids. 50: 29–32.

Jager AK, Saaby L, Kudsk DS, Witt KC, Molgaard P (2010). Short communication: Influence of pasteurization on the active compounds in medicinal plants to be used in dairy products. Journal of Dairy Science. 93: 2351–2353.

Kelly GS (2001). *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. Altern Med Rev. 6: 293–302.

Kim JB, Price RK, Stein RC, O'Hare MJ (2005). Risks of the complementary medicine *Rhodiola rosea* in breast cancer. Journal of Nutrition. 135: 3048S–3049S.

Kim SH, Hyun SH, Choung SY (2006). Antioxidative effects of Cinnamomi cassiae and *Rhodiola rosea* extracts in liver of diabetic mice. Biofactors. 26: 209–219.

Kucinskaite A, Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Briedis V, Savickas A, Sznitowska M (2007a). Use of SPE-TLC for quality control of *Rhodiola rosea* extracts. Jpc-Journal of Planar Chromatography-Modern Tlc. 20: 121–125.

Kucinskaite A, Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Sznitowska M, Savickas A, Briedis V (2007b). Evaluation of biologically active compounds in roots and rhizomes of Rhodiold rosea L. cultivated in Lithuania. Medicina-Lithuania. 43: 487–494.

Lee FT, Kuo TY, Liou SY, Chien CT (2009). Chronic *Rhodiola rosea* extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance. Am J Chin Med. 37: 557–572.

Li W, Dou D, Koike K (2008). Revised absolute stereochemistry of rhodiolosides A–D, rhodiolol A and sachalinol A from *Rhodiola rosea*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 56: 1047–1048.

Linh PT, Kim YH, Hong SP, Jian JJ, Kang JS (2000). Quantitative determination of salidroside and tyrosol from the underground part of *Rhodiola rosea* by high performance liquid chromatography. Arch Pharm Res. 23: 349–352.

Ma G, Li W, Dou D, Chang X, Bai H, Satou T, Li J, Sun D, Kang T, Nikaido T, Koike K (2006). Rhodiolosides A–E, monoterpene glycosides from *Rhodiola rosea*. Chem Pharm Bull (Tokyo). 54: 1229–1233.

Mattioli L, Funari C, Perfumi M (2009). Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats. J Psychopharmacol. 23: 130–142.

Mattioli L, Perfumi M (2011a). Evaluation of *Rhodiola rosea* L. extract on affective and physical signs of nicotine withdrawal in mice. J Psychopharmacol. 25: 402-410.

Mattioli L, Perfumi M (2011b). Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. J Psychopharmacol. 25: 411-420.

Ming DS, Hillhouse BJ, Guns ES, Eberding A, Xie S, Vimalanathan S, Towers GH (2005). Bioactive compounds from *Rhodiola rosea* (Crassulaceae). Phytother Res. 19: 740–743.

Natural Standard Monograph (2010). *Rhodiola* (*Rhodiola rosea*). www.naturalstandard.com (Stand: Datum).

Nordal A (1939). Über einige norwegische volksmedizinische Skorbut-Pflanzen, und ihren Vitamin-C-Gehalt. Nytt Magasin for Naturvidenskapene. 79: 193–231.

OECD (1997a). Guideline for the testing of chemicals. TG No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. http://www.oecd.org/dataoecd/18/31/1948418.pdf (Stand 26.05.2010).

OECD (1997b). Guideline for the testing of chemicals. TG No. 473: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. http://www.oecd.org/dataoecd/18/33/1948434.pdf (Stand: 26.05.2010).

OECD (1997c). Guideline for the testing of chemicals. TG No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. http://www.oecd.org/dataoecd/7/60/45125553.pdf (Stand: 26.05.2010).

Olsson EM, von SB, Panossian AG (2009). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. Planta Med. 75: 105–112.

Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhannisyan A, Wikman (2007). The adaptogens *Rhodiola* and *Schizandra* modify the response to immobilization stress in rabbits by supressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. Drug Target Insights. 1: 54.

Panossian A, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman (2009a). Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. Phytother Res. 23: 351–357.

Panossian A, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman (2009b). Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. Phytotherapy Research. 23: 351–357.

Panossian A, Nikoyan N, Ohanyan N, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman (2008). Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. Phytomedicine. 15: 84–91.

Panossian A, Wikman (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals. 3: 188–224.

Parisi A, Ciminelli E, Cerulli C, Quaranta F, Tranchita E (2009). Effect of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance: a pilot study. Medicina Dello Sport. 62: 149–155.

Parisi A, Tranchita E, Duranti G, Ciminelli E, Quaranta F, Ceci R, Cerulli C, Borrione P, Sabatini S (2010). Effects of chronic *Rhodiola rosea* supplementation on sport performance and antioxidant capacity in trained male: preliminary results. J Sports Med Phys Fitness. 50: 57–63.

Perfumi M, Mattioli L (2007). Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3 % rosavin and 1 % salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. Phytother Res. 21: 37–43.

Petkov VD, Yonkov D, Mosharoff A, Kambourova T, Alova L, Petkov VV, Todorov I (1986). Effects of alcohol aqueous extract from *Rhodiola rosea* L. roots on learning and memory. Acta Physiol Pharmacol Bulg. 12: 3–16.

Petsalo A, Jalonen J, Tolonen A (2006). Identification of flavonoids of *Rhodiola rosea* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 1112: 224–231.

Platikanov S, Evstatieva L (2008). Introduction of wild golden root (*Rhodiola rosea* L.) as a potential economic crop in Bulgaria. Economic Botany. 62: 621–627.

Pooja, Bawa AS, Khanum F (2009). Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea* – „a second-generation adaptogen“. Phytotherapy Research. 23: 1099–1102.

Qu ZQ, Zhou Y, Zeng YS, Li Y, Chung P (2009). Pretreatment with *Rhodiola rosea* extract reduces cognitive impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats: implication of anti-oxidative and neuroprotective effects. Biomed Environ Sci. 22: 318–326.

Rohloff J (2002). Volatiles from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. Phytochemistry. 59: 655–661.

Schilcher H, Kammerer S, Wegener T (2007). Leitfaden Phytotherapie. 3. Auflage. Elsevier – Urban & Fischer, München.

Schutgens FW, Neogi P, van Wijk EP, van WR, Wikman G, Wiegant FA (2009). The influence of adaptogens on ultraweak biophoton emission: a pilot-experiment. Phytother Res. 23: 1103–1108.

Scott IM, Leduc RI, Burt AJ, Marles RJ, Arnason JT, Foster BC (2006). The inhibition of human cytochrome P450 by ethanol extracts of north american botanicals. Pharmaceutical Biology. 44: 315–327.

Shatar S, Adams RR, Koenig W (2007). Comparative study of the essential oil of *Rhodiola rosea* L. from Mongolia. Journal of Essential Oil Research. 19: 215–217.

Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, Roslyakova NA, Wikman g (2003). A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. Phytomedicine. 10: 95–105.

Siwicki AK, Skopinska-Rozewska E, Hartwich M, Wojcik R, Bakula T, Furmanowa M, Balan B, Sommer E, Mielcarek S, Buchwald W, Krajewska-Patan A, Mscis A, Mrozikiewicz PM, Bany J (2007). The influence of *Rhodiola rosea* extracts on non-specific cellular immunity in pigs, rats and mice. Central European Journal of Immunology. 32: 84–91.

Skarpanska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P, Deskur-Smielecka E (2009). The influence of supplementation with *Rhodiola rosea* L. extract on selected redox parameters in professional rowers. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 19: 186–199.

Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV (2000). A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. Phytomedicine. 7: 85–89.

Tharakan B, Manyam BV (2006). Botanical therapies in chronic fatigue. Phytotherapy Research. 20: 91–95.

Tolonen A, Hohtola A, Jalonen J (2003). Liquid chromatographic analysis of phenylpropanoids from *Rhodiola rosea* extracts. Chromatographia. 57: 577–579.

van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K (2009). Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. J Ethnopharmacol. 122: 397–401.

Walker TB, Altobelli SA, Caprihan A, Robergs RA (2007). Failure of *Rhodiola rosea* to alter skeletal muscle phosphate kinetics in trained men. Metabolism. 56: 1111–1117.

Wang H, Ding Y, Zhou J, Sun X, Wang S (2009). The in vitro and in vivo antiviral effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. against coxsackievirus B3. Phytomedicine. 16: 146–155.

Wang H, Zhou GC, Gao XD, Wang YD, Yao WB (2007). Acetylcholinesterase inhibitory-active components of *Rhodiola rosea* L. Food Chemistry. 105: 24–27.

WHO (1993). Toxicological evaluation of certain food additives and natural occuring toxicants. Report of the 39th meeting of the Joint FAO/WHO Experts Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organisation, Geneva.

Wiedenfeld H, Dumaa M, Malinowski M, Furmanowa M, Narantuya S (2007). Phytochemical and analytical studies of extracts from *Rhodiola rosea* and *Rhodiola quadrifida*. Pharmazie. 62: 308–311.

Wing SL, Askew EW, Luetkemeier MJ, Ryujin DT, Kamimori GH, Grissom CK (2003). Lack of effect of *Rhodiola* or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress. Wilderness & Environmental Medicine. 14: 9–16.

Yu S, Liu L, Wen T, Liu Y, Wang D, He Y, Liang Y, Liu X, Xie L, Wang G, Wei W (2008). Development and validation of a liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric method for the determination of salidroside in rat plasma: application to the pharmacokinetics study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 861: 10–15.

Zhu J, Wan X, Zhu Y, Ma X, Zheng Y, Zhang T (2010). Evaluation of salidroside in vitro and in vivo genotoxicity. Drug Chem Toxicol. 33: 220–226.

4 *Potentilla erecta* (L.) RÄUSCHEL (Tormentillwurzeln/Tormentillae rhizoma)

4.1 Ergebnis

Rhizome von *Potentilla erecta* (L.) Räuschel, üblicherweise als Tormentillwurzeln bezeichnet, werden seit Jahrhunderten in Europa arzneilich verwendet; bislang sind für die Anwendung in Form von Extrakten oder einer Teezubereitung keine Vergiftungsfälle beschrieben worden und außer gelegentlich auftretenden Magenbeschwerden, die auch in einer Humanstudie zur arzneilichen Anwendung beobachtet wurden, keine schädlichen Wirkungen bekannt. Seit Langem werden Tormentillwurzeln im Lebensmittelbereich zur Aromatisierung von Likören und Schnäpsen genutzt; gemäß vorliegender Rezepturen und unter der Annahme, dass das eingesetzte Tormentillwurzelpulver nicht nach der Extraktion abgetrennt wird, sind Aufnahmemengen bis 6 g Tormentillwurzeln pro Tag mit Spirituosen möglich; diese Ansatzmengen liegen in der gleichen Größenordnung wie für die Bereitung eines arzneilich genutzten Teeauszuges. Für den Verzehr von Tormentillwurzel-haltigen Likören gibt es bisher keine Berichte über schädliche Wirkungen. Wesentliche Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln sind hydrolysierbare und kondensierte Gerbstoffe sowie Triterpene. Es sind nur wenige toxikologische Untersuchungen mit Tormentillwurzeln bzw. Extrakten daraus durchgeführt worden, ebensowenig zu den einzelnen mengenmäßig dominierenden Inhaltsstoffgruppen.

Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor, auch nicht aus Ländern außerhalb der EU. Daten, die belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind, sind nicht verfügbar. Daher kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse nicht bei der gesundheitlichen Bewertung von Tormentillwurzeln angewendet werden.

Trotz einiger Unklarheiten hinsichtlich gesundheitlicher Aspekte erscheint nach derzeitigem Kenntnisstand eine Zuordnung der Tormentillwurzeln zu einer der drei Listen der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 nicht erforderlich, solange die Tormentillwurzeln wie bisher im Lebensmittelbereich ausschließlich zur Aromatisierung von alkoholischen Getränken und nur gelegentlich verzehrt werden.

4.2 Begründung im Einzelnen

4.2.1 Identität der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung

- Familie: *Rosaceae* (Rosengewächse)
- Gattung und Art: *Potentilla erecta* (L.) RÄUSCHEL
- Synonyme: *Fragaria tormentilla* CRANTZ; *Potentilla erecta* (L.) HAMPE; *Potentilla officinalis* CURT.; *Potentilla erecta* WAHLENB. non L.; *Potentilla sylvestris* NECKER; *Potentilla tetrapetala* HALLER F.; *Potentilla tormentilla* NECKER; *Potentilla tormentilla* SCHRANK; *Potentilla tormentilla* STOCKES; *Tormentilla erecta* L.; *Tormentilla officinalis* CURT.
- gebräuchliche Bezeichnungen: Aufrechtes Fingerkraut, Bauchwehwurz, Birkwurz, Blutwurz, Christuskrone, Fingerkraut, Mooreckel, Ruhrwurz
- engl.: tormentil(l), English sarsaparilla; frz.: tormentille; ital.: Erba settefoglia, tormentilla; lateinisch: septifolium; altgriechisch: heptaphyllon

- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: die unterirdischen Teile von *P. erecta*, die Tormentillae rhizoma. Andere lateinische Bezeichnungen sind Radix Tormentillae oder Rhizoma Tormentillae. Es handelt sich hierbei um die unterirdischen Sprossachsen, die häufig irrtümlich auch als Wurzeln bezeichnet werden; üblich ist in Deutschland die Bezeichnung „Tormentillwurzel“, die in dieser Monographie durchgängig verwendet wird. Weitere Bezeichnungen: Blutwurz, Ruhrwurz; engl.: tormentil(l), frz.: rhizome de tormentille (Horz et al., 2008; Latté, 2006).
- geographische Herkunft: *P. erecta* ist beheimatet in fast allen Teilen Europas, und zwar in einem Gebiet, das sich nach Norden bis hin zu den Shetland-Inseln, Island und Nordskandinavien und nach Süden von den Azoren, Portugal, Mittelspanien und Italien bis hin zum Balkan erstreckt. Zudem kommt *P. erecta* auch im nördlichen Asien einschließlich des Kaukasusgebietes, des Urals, Westsibiriens und im Altai-Gebirge vor. Vermutlich durch Einschleppung befindet sich ein weiteres Verbreitungsgebiet im östlichen Teil von Nordamerika (Enge et al., 1957; Horz et al., 2008; Latté, 2006).
- Anbau- und Erntebedingungen: Gegenwärtig wird die Tormentillwurzel-Droge hauptsächlich aus Ländern Mittel- und Osteuropas importiert und weitgehend wild gesammelt (Van Wyk et al., 2004). Die Tormentillwurzeln werden meist im Frühjahr ausgegraben.
- Verfälschungen: Aufgrund der Wildsammlung muss besonders auf Verfälschungen mit anderen Wurzeldrogen geachtet werden, wie z.B. durch die Rhizome von *Geum montanum* L., ebenfalls unter der Bezeichnung „Ruhrwurz“ bekannt, mit vergleichbaren Inhaltsstoffen und Indikationen (Frohne, 2009; Staesche, 1968), oder durch die Wurzeldroge von *Polygonum bistorta* L., einer anderen Gerbstoff-Droge (Frohne, 2009).

4.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Die ausgegrabenen und gereinigten Tormentillwurzeln werden luftgetrocknet; andere Trocknungsmethoden (Stickstoffstrom, Vakuum, Trockenschrank bei 105–130 °C) bieten keine Vorteile (Enge et al., 1957; Hermann et al., 1956).

4.2.3 Chemische Zusammensetzung

Phytochemisch ist die gesamte Pflanze sehr gut untersucht. Mit einem Gesamtgehalt von 15–22 % an kondensierten Gerbstoffen (syn. Proanthocyanidine, Procyanidine) bzw. ca. 2–3,5 % an hydrolysierbaren Gerbstoffen sind Gerbstoffe in Tormentillwurzeln mengenmäßig wichtige Inhaltsstoffe (Enge et al., 1957; Glasl, 1983; Lamaison et al., 1990; Pourrat et al., 1965; Lund et al., 1985). Bausteine für kondensierte Gerbstoffe („Monomere“), dimere und trimere Proanthocyanidine vom Typ B wurden isoliert und strukturell aufgeklärt, Tetra-, Penta- und Hexamere wurden detektiert (Ahn, 1973; Ahn, 1974; Schleep et al., 1986; Vennat et al., 1992; Vennat et al., 1994). Die kondensierten Gerbstoffe bestehen je nach Autor zu 49–62 % aus Monomeren, Dimeren und Trimeren, zu 37–24 % aus Tetrameren und zu 10–15 % aus Pentameren und Hexameren (Bos et al., 1996; Vennat et al., 1994; Vennat et al., 1992). Verschiedene hydrolysierbare Gerbstoffe wurden isoliert und strukturell charakterisiert (Lund, 1986; Okuda et al., 1982; Okuda et al., 1984; Okuda et al., 1992), unter anderem Agrimoniin und Pedunculagin sowie die seltenen Verbindungen Laevigatin B und Laevigatin F (syn. Tormentillin).

Neben Gerbstoffen kommen Triterpene und deren Glukosylester mit einem Gesamtgehalt von 0,6–1,7 % (Pourrat, 1965; Stachursky et al., 1995) vor, wobei Tormentosid als Glucopyranosylester des Aglykons Tormentillsäure am intensivsten untersucht wurde (Pailer et al., 1967; Potier et al., 1966; Pourrat et al., 1961; Pourrat et al., 1962). Weitere Bestandteile sind Flavonoide, Phenolcarbonsäuren, Fettsäuren und Zucker. In Tabelle 5.1 sind alle bisher bekannten Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln aufgeführt.

Tabelle 5.1: Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln (mit CAS[47]-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind), nach Latté, 2006, und Tomczyk et al., 2009

Trivialname	Gehalt (mg/100 g Trockengewicht)	CAS	Referenzen
Kondensierte Gerbstoffe und Vorstufen			
(+)-Catechin		154-23-4	(Enge et al., 1957; Hermann et al., 1956; Lund et al., 1985; Schenck et al., 1957; Vennat et al., 1992; Vennat et al., 1994)
(-)-Epicatechin		490-46-0	(Vennat et al., 1992)
(+)-Gallocatechin		970-73-0	(Selenina et al., 1973; Vennat et al., 1992)
(-)-Epigallocatechin		970-74-1	(Selenina et al., 1973)
(-)-Epigallocatechingallat		989-51-5	(Selenina et al., 1973)
Dimere			
[6,6']-all-trans-bi-(+)-Catechin			(Ahn, 1974)
[4,8]-all-trans-bi-(+)-Catechin (Procyanidin B3)		23567-23-9	(Ahn, 1974; Omurkamzinova et al., 1986; Schleep et al., 1986)
[4,6]-all-trans-bi-(+)-Catechin (Procyanidin B6)			(Schleep et al., 1986)
[4,8]-2,3-trans-3,4-cis-bi-(+)-Catechin			(Schleep et al., 1986)
Procyanidin B1	Spuren	20315-25-7	(Vennat et al., 1992)
Procyanidin B2	Spuren	29106-49-8	(Vennat et al., 1992)
Procyanidin B5	Spuren	12798-57-1	(Vennat et al., 1992)
Trimere			
(+)-Catechin [4,8]-(+)-Catechin-[4,8]-(+)-Catechin			(Ahn, 1973, Ahn, 1974)
(+)-Catechin [6',8]-(+)-Catechin-[4,8]-(+)-Catechin			(Ahn, 1973; Ahn, 1974)
Tetra-, Penta- und Hexamere **			(Vennat et al., 1992; Vennat et al., 1994; Bos et al., 1996)
Gallotannine, Ellagitannine, Vorstufen und Abbauprodukte			
Gallussäure *		149-91-7	(Grujic-Vasic et al., 1982; Schenck et al., 1957)
Ellagsäure		476-66-4	(Enge et al., 1957; Schenck et al., 1957)
Pentagalloylglukose			(Schenck et al., 1957)
Agrimoniin	1.000–3.500	82203-01-8	(Lund et al., 1985; Geiger et al., 1994)
2,3-Hexahydroxydiphenoyl-β-D-glukosid			(Lund, 1986)
Pedunculagin	1.000		(Lund, 1986; Geiger et al., 1994)
Laevigatin B	4–20		(Geiger et al., 1990; Geiger et al., 1994)
Laevigatin F (= Tormentillin)	21–120		(Geiger et al., 1990; Geiger et al., 1994)
Flavonoide			
Kämpferol		520-18-3	(Selenina et al., 1973)
Cyanidinglukosid **			(Selenina et al., 1973)

[47] Chemical Abstracts Service

Fortsetzung Tabelle 5.1: Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln (mit CAS[48]-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind), nach Latté, 2006, und Tomczyk et al., 2009

Trivialname	Gehalt (mg/100 g Trockengewicht)	CAS	Referenzen
Leucoanthocyanidin			(Seidl et al., 1969)
Phenolcarbonsäuren			
3,4-Dihydroxybenzoesäure *		99-50-3	(Grujic-Vasic et al., 1982)
p-Cumarsäure *		7400-08-0	(Grujic-Vasic et al., 1982)
Kaffeesäure *		331-39-5	(Grujic-Vasic et al., 1982)
p-Hydroxybenzoesäure		99-96-7	(Geszprych et al., 2003)
Salicylsäure		69-72-7	(Geszprych et al., 2003)
Gentisinsäure		490-79-9	(Geszprych et al., 2003)
Syringasäure		530-57-4	(Geszprych et al., 2003)
β-Resorcinolsäure		89-86-1	(Geszprych et al., 2003)
Triterpene			
Chinovasäure		465-74-7	(Enge et al., 1957; Lund et al., 1985)
Tormentosid (= Rosamultin)			(Pailer et al., 1967; Potier et al., 1966; Pourrat et al., 1961; Pourrat et al., 1962; Stachursky et al., 1995)
Euscaphinsäure-28-β-D-glucopyranosylester (= Kaji-ichogosid F_1)			(Stachursky et al., 1995)
Arjunetin			(Stachursky et al., 1995)
3-epi-Pomolsäure-28-O-β-D-glucopyranosylester			(Bilia et al., 1992)
Fettsäuren			
Laurinsäure		143-07-7	(Kas'yanov et al., 1977)
Linolsäure		60-33-3	(Kas'yanov et al., 1977)
Linolensäure		463-40-1	(Kas'yanov et al., 1977)
Palmitinsäure		157-10-3	(Kas'yanov et al., 1977)
Palmitoleinsäure		373-49-9	(Kas'yanov et al., 1977)
Pentadekansäure		1002-84-2	(Kas'yanov et al., 1977)
Stearinsäure		57-11-4	(Kas'yanov et al., 1977)
Ölsäure		112-80-1	(Kas'yanov et al., 1977)
Zucker			
Fructose		57-48-7	(Schenck et al., 1957)
* nach hydrolytischer Spaltung; ** genaue Struktur unbekannt			

4.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen für die Verwendung von Tormentillwurzeln als Lebensmittel bekannt. Verwechslungen und/oder Verfälschungen mit den unterirdischen Teilen anderer gerbstoffhaltiger Pflanzen sind möglich.

Nach dem Europäischen Arzneibuch handelt es sich bei der Tormentillwurzel-Droge um das von den Wurzeln befreite, getrocknete Rhizom (Ph.Eur. 6), das einen Gehalt von mindestens 7 % Gerbstoffen, berechnet als Pyrrogallol, enthält. In einer weiteren Monographie wird für eine Tormentillwurzel-Tinktur ein Gerbstoff-Gehalt von mindestens 1,5 % (berechnet als Pyrrogallol) gefordert.

[48] Chemical Abstracts Service

4.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Innerhalb von zwei Jahren ist der Gerbstoffgehalt in der Droge, in der hellbraun-rötlichen Pulverdroge und in der rötlich gefärbten Tormentillwurzel-Tinktur praktisch stabil (Enge et al., 1957; Hermann et al., 1956). Jedoch wurde nachgewiesen, dass sich während dieser Zeit das in einer Tormentillwurzel-Tinktur enthaltene Spektrum der kondensierten Gerbstoffe verändert (Schenck et al., 1957). Ob dies auch für die Tormentillwurzeln zutrifft, ist nicht bekannt bzw. nicht untersucht worden.

4.2.6 Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

In Deutschland sind die Tormentillwurzeln in der sogenannten Inventarliste der WKF (Wirtschaftsvereinigung Kräuter- und Früchtee e.V.) als Lebensmittelbestandteil gelistet (WKF-Liste, 2010).

Tormentillwurzeln sind bekannt als Nahrungsmittel in Notzeiten (Shushunov et al., 2009). Außerdem werden alkoholische Getränke mithilfe von Tormentillwurzeln hergestellt (Shushunov et al., 2009). In Deutschland gibt es in der Oberpfalz und im Bayerischen Wald ein alkoholisches Getränk „Blutwurz“: Zerkleinerte Tormentillwurzeln werden mit weiteren Kräutern in 50 %igem Alkohol eingelegt. Im Internet sind verschiedene Rezepturen für Blutwurz-Liköre und -Schnäpse zu finden. Als übliche Menge werden 50 g Tormentillwurzeln in 1 l Korn oder Doppelkorn unter Zusatz von Zucker und pflanzlichen Zutaten gegeben und eine bestimmte Zeit stehen gelassen. Es sind auch Likör-Zubereitungen bekannt, die bis zu 100 g Tormentillwurzeln/l Korn enthalten. Zudem sind zahlreiche Fertigmischungen für den Verbraucher erhältlich, die neben einer ungenannten Menge an Tormentillwurzeln Zucker und Aromazusätze enthalten und mit einer festgelegten Menge Korn angesetzt werden sollen. Die höchste Menge an Tormentillwurzeln in Likör, nämlich 100 g Tormentillwurzeln/l Korn, sollte bei den Berechnungen zur Exposition berücksichtigt werden. Bei Konsum von 20 ml des Blutwurz-Likörs wären ca. 2 g Ausgangsdroge notwendig.

In der Ukraine gibt es einen Wodka, den „Kalhanivka“, der Tormentillwurzeln enthält (Shushunov et al., 2009). Kalhanivka wird hergestellt, indem 1–2 Teelöffel mit zerkleinerter Tormentillwurzel-Droge in 750 ml Horilka gegeben werden (entspricht ca. 4–8 g).

Daneben ist die Verwendung von Tormentillwurzeln in Form von Teezubereitungen bekannt, wobei eine arzneiliche Wirkung im Vordergrund steht (s.u.).

4.2.7 Andere Verwendungszwecke

Tormentillwurzeln in pulverisierter Form sowie eine daraus hergestellte Tinktur werden bei Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut – zum Teil in Kombinationen mit anderen Kräutern – eingesetzt. Dabei werden Tormentillwurzel-Extrakte mit anderen gerbstoffhaltigen Drogen, wie z.B. Ratanhiawurzel- oder Myrrhenextrakten, sowie ätherischen Ölen, z.B. Pfefferminzöl, Nelkenöl, Anisöl, Eucalyptusöl, kombiniert. Hierdurch soll die durch die Gerbstoffe in Tormentillwurzeln hervorgerufene adstringierende Wirkung verstärkt und durch desinfizierende und wundheilungsfördernde Bestandteile ergänzt werden (Dorstewitz, 2004; Latté, 2006).

Bekannt ist die Verwendung von Tormentillwurzeln als Bestandteil in Kosmetika, insbesondere bei Hautunreinheiten, bei rauer, rissiger Haut und bei aufgesprungenen Lippen; als Wirkungen werden adstringierende, entzündungshemmende und heilungsfördernde Effekte beschrieben (Bährle-Rapp, 2007).

Tormentillwurzeln wurden als Pulver in verkapselter Form bis vor Kurzem bei Durchfallerkrankungen eingesetzt (Fachinformation Blutwurz ratiopharm®). Dreimal 2 Kapseln sollen pro Tag laut Packungsbeilage eingenommen werden, 1 Kapsel enthält 200 mg Tormentillwurzelstock-Trockenextrakt (3,5–4,5:1), Auszugsmittel Ethanol 60 % (V/V), als arzneilich wirksamen Bestandteil. Als Gegenanzeigen werden eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Tormentillwurzeln oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Schwangerschaft und Stillzeit angegeben (da ausreichende Untersuchungen fehlen). Zur Anwendung bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Als mögliche Nebenwirkungen können bei empfindlichen Patienten Magenbeschwerden auftreten. In der aktuellen Roten Liste ist kein Tormentillwurzel-Extrakt mehr gelistet; die Produktion des oben genannten Präparates wurde aus Kostengründen eingestellt.

Für einen Teeaufguss mit Tormentillwurzeln gibt es eine Standardzulassung (Standardzulassungsnummer 1389.99.99). Die Anwendungsgebiete entsprechen denen, die von der Kommission E in der Positivmonographie bewertet wurden (s.u., d.h. „unspezifische akute Durchfallerkrankungen“ und „Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut“). Zur Teezubereitung sollen ½ Teelöffel (ca. 2 g) Tormentillwurzel-Droge oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Teeaufgussbeuteln mit 150 ml siedendem Wasser übergossen werden; dieser Aufguss kann gegebenenfalls nach 10–15 Minuten durch ein Teesieb gegeben werden. Zwei- bis dreimal täglich kann dieser Tee getrunken werden.

Volksmedizinische Anwendungsgebiete von Tormentillwurzeln bzw. von daraus gewonnenen Extrakten aus früheren Zeiten waren die Behandlung von Fieber und Ruhr sowie der Pest. Äußerlich wurden Tormentillwurzel-Extrakte in Form von Umschlägen oder als Bäder bei schlecht heilenden Wunden, bei Erfrierungen, Verbrennungen und Hämorrhoiden eingesetzt bzw. innerlich bei Magenbeschwerden und als Antidot bei Vergiftungen (Enge et al., 1957).

4.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Für die arzneiliche Anwendung der Tormentillwurzeln bzw. ihrer Zubereitungen gibt es eine Positivmonographie der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes (Kommission E, 1988 und 1990). Bewertet wurden die Indikationen „unspezifische akute Durchfallerkrankungen“ und „Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut“. Als Nebenwirkungen können bei empfindlichen Personen Magenreizungen auftreten. Als Tagesdosis werden 4 bis 6 g Tormentillwurzel-Droge angegeben.

4.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Daten zum Verzehr als Lebensmittel liegen nur für Blutwurz-Liköre/-Schnäpse vor. Wie unter Abschnitt 4.2.6. dargestellt, werden bei Konsum von 20 ml des Blutwurz-Likörs bis zu 2 g Tormentillwurzeln als Ausgangsstoff benötigt. Bei Genuss von drei Likörgläsern à 20 ml entspräche dies einer Aufnahme von bis zu 6 g Tormentillwurzeln.

Arzneilich werden ebenfalls bis zu 6 g Tormentillwurzel-Droge pro Tag für die Bereitung eines Teeaufgusses verwendet (Kommission E, 1988 und 1990; Standardzulassung). Aus der arzneilichen Anwendung sind Kapseln mit 200 mg Tormentillwurzelstock-Trockenextrakt (3,5–4,5:1) bekannt, die laut Hersteller zweimal pro Tag eingenommen werden sollen (s.o.). Für die Einnahmemenge von insgesamt 400 mg Trockenextrakt pro Tag sind ca. 1,6 g Ausgangsdroge notwendig. In einer Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudie eines Tormentillwurzel-Extraktes zur Behandlung von Colitis ulcerosa wurden bis zu 3.000 mg/Tag eines Tormentillwurzelstock-Trockenextraktes (3,5–4,5:1) eingesetzt (s.u.); für 3.000 mg Trockenextrakt wären 12 g Droge notwendig. Hierbei handelt es sich allerdings um eine Pilotstudie für eine mögliche neue Indikation von Tormentillwurzeln, sodass dieser hohe Wert für eine

arzneiliche Anwendung bei der Berechnung der Exposition als Lebensmittel nicht berücksichtigt werden sollte.

Für die Berechung der Aufnahmemengen wird ein Wert von 6 g/Tag festgelegt, wobei angenommen wird, dass die Tormentillwurzeln nach der Extraktion nicht aus der Spirituose entfernt werden. Für wesentliche Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln ergeben sich die in Tabelle 5.2 angegebenen Aufnahmemengen. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass Tormentillwurzel-haltige Liköre nur gelegentlich konsumiert werden.

Tabelle 5.2: Maximale tägliche Aufnahmemengen für wesentliche Inhaltsstoffe in Tormentillwurzel-haltigen Likören; angenommen wird eine Ansatzmenge von 6 g Tormentillwurzeln und der Genuss von drei Likörgläsern à 20 ml der Spirituose

Inhaltsstoffe	Gehalt in getrockneten Tormentillwurzeln in %*	Maximal aufgenommene Tagesmenge bei einer angenommenen Ansatzmenge von 6 g Tormentillwurzeln
Kondensierte Gerbstoffe	15–22	1,32 g
Hydrolysierbare Gerbstoffe	2–3,5	0,21 g
Triterpene gesamt	0,6–1,7	0,102 g
*Literaturangaben siehe oben		

4.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

4.2.10.1 Pharmakokinetische/toxikokinetische Studien

Pharmakokinetische Studien zu Inhaltsstoffen im Zusammenhang mit der Einnahme bzw. dem Verzehr von Tormentillwurzeln bzw. -Extrakten liegen nicht vor. Mithilfe einer LC-MS-Methode konnte bei 16 Patienten mit Colitis ulcerosa nach Gabe eines Tormentillwurzel-Extraktes keine unveränderten oder metabolisierten Gerbstoffe im Serum der Patienten nachgewiesen werden (Huber et al., 2007); es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei den Patienten die Resorption dieser Verbindungen krankheitsbedingt gestört oder nicht möglich war.

Wiederholt haben sich Arbeiten mit der Pharmakokinetik von Gerbstoffen und Triterpenen befasst, sodass kurz der Kenntnisstand für kondensierte und hydrolysierbare Gerbstoffe sowie für Triterpene zusammengefasst wird. In diesen Studien wurden ähnliche oder sogar die gleichen Strukturen – allerdings als Einzelsubstanzen oder in einer anderen Matrix – untersucht, sodass Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik der Inhaltsstoffe von Tormentillwurzeln möglich sind.

4.2.10.1.1 Kondensierte Gerbstoffe

Aus der Literatur sind Beispiele bekannt, dass kondensierte Gerbstoffe (syn. Proanthocyanidine) *in vivo* resorbiert werden und damit systemisch verfügbar werden (Santos-Buelga et al., 2000; Kaul, 2006; Scholz, 1994). Anscheinend werden insbesondere dimere Proanthocyanidine *in vivo* absorbiert (Yamakoshi et al., 2002; Serra et al., 2010).

Nach Verzehr eines Kakaogetränkes konnten innerhalb von einer Stunde im Plasma von Probanden (n = 5) ein Proanthocyanidin-Dimer, (-)-Epicatechin und (+)-Catechin detektiert werden (Holt et al., 2002). Ebenso wurde nach Konsum eines Weintraubenkern-Saftes durch vier Probanden Procyanidin B1, ein Proanthocyanidin-Dimer, im Serum nachgewiesen (Sano et al., 2003). Allerdings weisen verschiedene Studien darauf hin, dass die Plasmakonzentrationen von Dimeren sehr gering sind. Möglicherweise werden diese Dimere zu Monomeren gespalten, wie in einem Übersichtsartikel vermutet wird (Williamson et al., 2005). In einer Studie mit elf gesunden Probanden konnten im Urin nach Einnahme von Schokolade (Pro-

anthocyanidin-reich) aromatische Säuren (m-Hydroxyphenylpropionsäure, m-Hydroxyphenylessigsäure und m-Hydroxybenzoesäure) als Abbauprodukte der darin enthaltenen Proanthocyanidine (Mono- und Oligomere) identifiziert werden (Rios et al., 2008).

Nach oraler Applikation von Weintraubenkernextrakten, die einen hohen Proanthocyanidin-Gehalt haben, konnten im Plasma von Ratten Monomere (Catechin, Epicatechin), Dimere und Trimere nachgewiesen werden (Serra et al., 2009; Serra et al., 2010). Die orale Gabe von Procyanidin B2 (Proanthocyanidin-Dimer) belegte, dass Procyanidin B2 resorbiert und über den Harn ausgeschieden wird. Ein Teil des Procyanidin B2 wird zu Epicatechin bzw. einem Epicatechin-Konjugat oder zu methyliertem Epicatechin abgebaut. Die maximalen Plasmaspiegel für Procyanidin B2 und die Abbauprodukte wurden 30–60 Minuten nach der Aufnahme gefunden (Baba et al., 2002).

Anhand von Caco-2-Zellen konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Proanthocyanidin-Dimere und Trimere resorbiert werden können (Deprez et al., 2001). *In vitro* werden Proanthocyanidin-Oligomere (Trimere bis Hexamere) unter sauren Bedingungen (Magensaft) zu Mischungen von Epicatechin als Monomer und von Dimeren hydrolysiert, die dann im Dünndarm resorbiert werden können (Spencer et al., 2000). Eine *In-vitro*-Untersuchung deutet darauf hin, dass die intestinale Mikoflora kondensierte Gerbstoffe in aromatische Säuren, wie z.B. m-Hydroxyphenylpropionsäure, m-Hydroxyphenylessigsäure, Benzoesäure, Phenylpropionsäure, Phenylessigsäure, abbaut (Déprez et al., 2000), die selbst eine pharmakologische Wirkung haben können.

4.2.10.1.2 Hydrolysierbare Gerbstoffe

Hydrolysierbare Gerbstoffe werden im Körper abgebaut zu Gallussäure und Ellagsäure (Chung et al., 1998). Gallusäure bildet *in vivo* als Hauptmetaboliten das 4-O-Methylgallat, wie an Ratten nach oraler Gabe von Gallussäure durch die Analytik von Blutproben festgestellt wurde (Zong et al., 1999). 4-O-Methylgallat ist auch beim Menschen der bisher alleinige Metabolit von Gallussäure (Shahrzad et al., 1998). Nach Gabe von 0,3 mmol Gallussäure als Tablette oder einer gleichen Menge an Gallussäure in Schwarzem Tee wird Gallussäure schnell absorbiert und mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 1–1,2 Stunden wieder eliminiert (Shahrzad et al., 2001). Die maximale Konzentration an Gallussäure im Plasma betrug 1,8 bzw. 2,1 µmol/l. Gallussäure wurde nach Gabe der beiden Zubereitungsformen zu 36,4 % unverändert und zu 40 % als 4-O-Methylgallat mit dem Urin ausgeschieden. Die relative Bioverfügbarkeit von Gallussäure im Tee und in der Tablette war vergleichbar.

Studien zur Bioverfügbarkeit von Ellagsäure und Ellagitanninen gibt es bisher nicht. In einer *In-vivo*-Studie an einem Probanden wurden für einen Granatapfelsaft (180 ml, mit 25 mg Ellagsäure und 318 mg Ellagitanninen) Untersuchungen durchgeführt (Seeram et al., 2004). Die maximale Plasmakonzentration von Ellagsäure wurde nach einer Stunde erreicht, Ellagsäure wurde innerhalb von vier Stunden eliminiert. Intakte Ellagtannine wurden in den Plasmaproben nicht nachgewiesen. In einer weiteren Studie nahmen elf gesunde Probanden sieben Tage lang Himbeeren (gefriergetrocknet, spezielle schwarze Himbeer-Varietät) in einer Mengen von 45 g ein (Stoner et al., 2005). Schwarze Himbeeren enthalten ca. 2 mg Ellagsäure pro Gramm Trockengewicht. Die höchste Konzentration an Ellagsäure im Plasma wurde ein bis zwei Stunden nach Einnahme gemessen, die höchsten Mengen im Urin wurden in der Zeit von null bis vier Stunden nach Einnahme gefunden; allgemein wurde Ellagsäure nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit lag bei 8,5 Stunden. Zwölf Stunden nach Einnahme der Himbeeren erreichte die Ellagsäure-Konzentration im Plasma wieder den Ausgangswert wie vor Einnahme. Unterschiede zwischen den pharmakokinetischen Parametern an den Tagen eins und sieben wurden nicht beobachtet (Stoner et al., 2005).

4.2.10.1.3 Triterpene

Triterpenglykoside werden beim Verzehr von Tormentillwurzeln oder Zubereitungen daraus durch Säure oder Enzyme in das Aglykon und in einen Zuckerrest gespalten. Hierbei werden Ursolsäure, die isomere Oleanolsäure bzw. strukturverwandte Verbindungen freigesetzt.

Für Oleanolsäure wurde nach oraler Gabe an Sprague-Dawley-Ratten eine geringe Bioverfügbarkeit festgestellt (Jeong et al., 2007). Die Autoren vermuten, dass Oleanolsäure entweder schlecht absorbiert wird oder einer starken metabolischen Clearance unterliegt. Die maximale Konzentration im Plasma wurde nach ca. 20–25 Minuten erreicht, die Halbwertszeit lag bei 47–65 Minuten. Plasmaspiegel wurden nur in den Dosierungen von 25–50 mg/kg Körpergewicht (KG), nicht aber bei 10 mg/kg KG gemessen. In einer Humanstudie wurden 40 mg Oleanolsäure in Form von Kapseln an 18 gesunde Probanden chinesischer Herkunft verabreicht. Die maximale Plasmakonzentration betrug 12,12 ng/ml und wurde nach 5,2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit lag bei 8,73 Stunden, die Bioverfügbarkeit im Zeitraum von 0–48 Stunden ($AUC_{0–48}$) bei 114,34 ng h/ml, die Clearance CL/F bei 555,3 l/h und das Verteilungsvolumen V/F bei 3371 l (Song et al., 2006).

4.2.10.2 Physiologische, pharmakologische und toxikologische Wirkungen

Innerhalb der traditionellen Anwendung der Tormentillwurzeln über Jahrhunderte ist kein Fall von ernsthaften unerwünschten Wirkungen oder toxischen Wirkungen bekannt geworden. Bei empfindlichen Personen kann es aufgrund des hohen Gerbstoff-Gehaltes zu Erbrechen, Magenreizungen und leichtem gastrointestinalem Unwohlsein kommen.

4.2.10.2.1 Studien am Menschen

In einer Dosisfindungs- und Verträglichkeitsstudie (Open-label-Studiendesign) wurde ein Tormentillwurzel-Extrakt in verkapselter Form an 16 Patienten mit Colitis ulcerosa in Dosierungen bis 3.000 mg/Tag (3 g Trockenextrakt wurden aus 12 g Ausgangsdroge hergestellt, Extraktionsmittel: Ethanol 60 % V/V) über einen Zeitraum von drei Wochen untersucht. Als unerwünschte Wirkungen wurden schwache gastrointestinale Symptome beobachtet (leichtes Unwohlsein im Oberbauch bei sechs Patienten), die aber kein Grund für einen Studienabbruch einzelner Teilnehmer waren (Huber et al., 2007).

An Kindern wurde die Wirksamkeit eines Tormentillwurzel-Trockenextraktes (1 Teil getrocknete Tormentillwurzeln mit 10 Teilen 40 % Ethanol extrahiert; Bestandteile: 30–40 % Gerbstoffe, Saponine und andere Komponenten) zur Behandlung von Durchfallerkrankungen infolge einer Rotavirus-Infektion untersucht. An dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen 40 Kinder (d.h. 20 Kinder mit Verum-, 20 Kinder mit Placebo-Behandlung) teil. Die Kinder erhielten entweder drei Tropfen des Tormentillwurzel-Extraktes oder der Placebo-Zubereitung pro Lebensjahr, dreimal täglich, bis die Durchfälle verschwunden waren oder höchstens über einen Zeitraum von 5 Tagen. In der Verum-Gruppe wurde eine rechnerische Gerbstoff-Dosis von ca. 1,0–1,5 mg/kg KG und Tag aufgenommen. Primärer Endpunkt war die ärztliche Untersuchung, um das Ausmaß der Dehydratation der Kinder festzustellen. In der Verum-Gruppe wurden keine unerwünschten Wirkungen wie Erbrechen beobachtet (Subbotina et al., 2003).

4.2.10.2.2 *In-vitro*- und tierexperimentelle Studien

In-vitro-Untersuchungen mit nur zum Teil genauer charakterisierten Tormentillwurzel-Extrakten konzentrierten sich auf den Nachweis von antisekretorischen Wirkungen (Lund et al., 1985), antientzündlichen Wirkungen (Tunón et al., 1995), antioxidativen Effekten

(Bol'shakova et al., 1998; Langmead et al., 2002; Vennat et al., 1994), antibakteriellen Eigenschaften (Davey et al., 1990; Grujic-Vasic et al., 2005; Pourrat et al., 1963), antiviralen Wirkungen (May et al., 1978), die Hemmung der Blutgerinnung bei Hundeblut (Keeser et al., 1939) und die Hemmung des Wachstums von menschlichen Lymphoblastom-Zelllinien (Spiridonov et al., 2005). An Versuchstieren wurden folgende Wirkungen mit ebenfalls nicht immer eindeutig charakterisierten Extrakten untersucht: antivirale Wirkungen gegen das Vaccinia-Virus in Mäusen (Lund et al., 1985), antientzündliche Wirkungen (Pilipovic et al., 2005), antioxidative Effekte (Bos et al., 1996), immunstimulierende Wirkungen und die Induktion der Interferon-Bildung bei Mäusen (Lund et al., 1985). Bei allen aufgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Versuchen ergaben sich keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen oder etwaige toxische Wirkungen.

4.2.10.2.3 Studien zur Toxizität von Tormentillwurzeln

In einer Studie an Mäusen wurde ein Tormentillwurzel-Extrakt (Extraktionsmittel Wasser/Aceton) in den Dosierungen von 200 mg/kg KG intraperitoneal bzw. 300 mg/kg KG oral verabreicht und hierbei in einer 72-Stunden-Beobachtung keine Anzeichen von akuten toxischen Symptomen festgestellt (Lund et al., 1985).

Eine weitere Studie zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten kam zu einem vergleichbaren Ergebnis (Shushunov et al., 2009): Ein wässriger Tormentillwurzel-Extrakt wurde einmalig intragastral an die Versuchstiere in Dosierungen von 2,5 g/kg KG (21 Albino-Ratten) bzw. 6,8 g/kg KG (23 Albino-Mäuse) verabreicht. Zusätzlich wurde in einer weiteren Versuchsreihe dieser Tormentillwurzel-Extrakt in Dosierungen von 3,8 und 14,5 g/kg KG drei Ratten bzw. einer Maus intraperitoneal appliziert. Nach einer Beobachtungszeit von zwei Wochen nach intragastraler Applikation bzw. drei Tagen nach intraperitonealer Gabe traten keine Todesfälle auf, außerdem keine Verhaltensveränderungen und auch keine Veränderungen des Körpergewichts. Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen der inneren Organe gaben keinen Anhaltspunkt für pathologische Veränderungen bei den Versuchstieren (Shushunov et al., 2009).

4.2.10.3 Toxikologisch relevante Inhaltsstoffe in Tormentillwurzeln

4.2.10.3.1 Kondensierte Gerbstoffe

Mehrfach wurden Proanthocyanidine auf mögliche mutagene Effekte untersucht. Im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Teststämme TA 97, TA 98 und TA 100) konnte für ein Proanthocyanidin-Trimer unbekannter Struktur sowie für verschiedene Proanthocyanidin-Dimere, die auch in Tormentillwurzeln vorkommen (Procyanidine B1, B2, B3), keine mutagenen Wirkungen nachgewiesen werden (Yu et al., 1987).

In einer Studie an humanen Lymphozyten (Popp et al., 1991) wurde *in vitro* die Fähigkeit von verschiedenen Testsubstanzen mit einem Flavan-Gerüst untersucht, Schwesterchromatiden-Austausche zu induzieren (48 Stunden Inkubationszeit). In den untersuchten Konzentrationen bis 500 µg/ml waren Flavanole (Catechin, Epicatechin) ebenso wie verschiedene oligomere Proanthocyanidine inaktiv. Es wurde keine Bildung von Mikronuklei beobachtet. Einige der untersuchten Oligomere zeigten eine Tendenz zu Polyploidie, allerdings waren die in Tormentillwurzeln vorkommenden Proanthocyanidine in dieser Testserie inaktiv. Insgesamt wurden keine Anzeichen von gentoxischen Effekten für Verbindungen festgestellt, die in Tormentillwurzeln identifiziert wurden (Procyanidine B1, B2, B3, B5).

Verschiedene toxikologische Langzeitstudien an Nagern für Zeiträume bis 90 Tage haben für Proanthocyanidin-reiche Traubenkern-Extrakte (Yamakoshi et al., 2002; Beecher et al.,

2004) keine Auffälligkeiten ergeben. Inwieweit die Zusammensetzungen der Proanthocyanidine von Traubenkernen und Tormentillwurzeln vergleichbar sind, kann nicht abgeschätzt werden. Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität fehlen grundsätzlich für Proanthocyanidine als Einzelsubstanzen (Beecher et al., 2004).

4.2.10.3.2 Hydrolysierbare Gerbstoffe

Die orale Gabe von Gallussäure in den Dosierungen von 0, 0,2, 0,6, 1,7 und 5 % (als Futtermittelzusatz) an F344-Ratten für 13 Wochen führte zu keinen Todesfällen in dieser Zeit. Der NOAEL-Wert wurde mit 0,2 % bestimmt, da bei den höheren Dosierungen Veränderungen der Leber und von Blutparametern bei den Versuchstieren auftraten. 0,2 % entspricht einer Einnahme von 119–128 mg/kg KG für männliche bzw. weibliche Ratten (Niho et al., 2001). Eine vergleichbare Studie wurde an Mäusen durchgeführt (Rajalakshmi et al., 2001). Bei Einmalgabe von Dosierungen bis 5 g/kg KG traten keine Todesfälle oder sonstigen Zeichen einer toxischen Wirkung auf. In einer Studie zur subakuten Toxizität wurden in Dosierungen bis 1.000 mg/kg KG keine signifikanten Veränderungen von Blutparametern festgestellt, ebenso nicht von biochemischen Parametern. Als NOAEL-Wert wird von den Autoren 5.000 mg/kg KG angegeben. Die Umrechnungen der einzelnen NOAEL-Werte für Gallussäure auf den Menschen zeigen, dass die in 6 g Tormentillwurzeln pro Tag aufgenommene Menge an hydrolysierbaren Gerbstoffen um einige Zehnerpotenzen niedriger liegt (Tabelle 5.3).

Tanninsäure, Propylgallat, Ellagsäure und Gallussäure wurden im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Teststämme TA 98, TA 100, mit oder ohne metabolischer Aktivierung) untersucht und zeigten in den gewählten Konzentrationen keine mutagenen Wirkungen (Chen et al., 2000).

4.2.10.3.3 Triterpene

In einer neuen Studie haben da Silva Ferreira et al. (2010) die akute Toxizität von Ursolsäure und Oleanolsäure an Balb/c-Albinomäusen untersucht. In Dosierungen bis 2 g/kg KG bei oraler Gabe traten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 72 Stunden keine Todesfälle auf. Zusätzlich haben die gleichen Autoren biochemische Parameter (z.B. verschiedene Transferasen und weitere Enzyme, Bilirubin, Glukose, Harnstoff) nach oraler Gabe von 20 und 50 mg/kg KG an männlichen Wistar-Ratten über einen Zeitraum von 20 Tagen bestimmt und keine signifikanten Veränderungen feststellen können (da Silva Ferreira et al., 2010).

Eine Übersichtsarbeit hat weitere Daten zu möglichen toxischen Wirkungen von Oleanolsäure und Ursolsäure zusammengefasst (Liu et al., 1995). Bei wiederholter Gabe von 180 mg/kg KG Oleanolsäure peroral über einen Zeitraum von zehn Tagen konnten keine Abnormalitäten der inneren Organe festgestellt werden. In klinischen Studien zur Anwendung von Oleanolsäure bei Hepatitis und akuter Gelbsucht sollen keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sein (Liu et al., 1995). Die Umrechnungen der NOAEL-Werte auf den Menschen zeigen, dass diese höher liegen als die in 6 g Tormentillwurzeln pro Tag aufgenommene Menge an Triterpenen (Tabelle 5.3).

In Tabelle 5.3 werden alle erwähnten NOAEL-Werte aus tierexperimentellen Studien zu Tormentillwurzeln bzw. einzelnen Inhaltsstoffgruppen zur akuten und subakuten Toxizität aufgelistet und auf den Menschen mit 60 kg Körpergewicht einschließlich eines Unsicherheitsfaktors von 100 umgerechnet.

Tabelle 5.3: Umrechnung der NOAEL-Werte aus tierexperimentellen Studien auf den Menschen; Annahme einer maximalen Verzehrsmenge von 6 g Tormentillwurzeln pro Tag

Inhaltsstoff (-gruppe)	Dauer der Toxizitätsstudie/Applikationsart/Spezies	NOAEL in mg/kg KG aus tierexperimentellen Studien	NOAEL bezogen auf den Menschen (60 kg) einschließlich eines Unsicherheitsfaktors von 100	Literatur
Tormentillwurzeln				
Wasser/Aceton-Extrakt	akut/oral/Maus	>300	>0,18 g	(Lund et al., 1985)
wässriger Extrakt	akut/intragastral/Ratte	>2.500	>1,50 g	(Shushunov et al., 2009)
wässriger Extrakt	akut/intragastral/Maus	>6.800	>4,08 g	(Shushunov et al., 2009
Hydrolysierbare Gerbstoffe				
Gallussäure	akut/oral/Maus	5.000	3,00 g	(Rajalakshmi et al., 2001)
Gallussäure	subakut (13 Wochen/ oral/Ratte	119–128	0,077 g	(Niho et al., 2001)
Gallussäure	subakut (4 Wochen)/ oral/Maus	>1.000	0,60 g	(Rajalakshmi et al., 2001)
Triterpene				
Ursol- und Oleanolsäure	akut/oral/Maus	>2.000	>1,20 g	(Da Silva Ferreira et al., 2010)
Ursol- und Oleanolsäure	subakut (20 Tage)/ oral/Ratte	>50	0,03 g	(Da Silva Ferreira et al., 2010)
Oleanolsäure	subakut (10 Tage)/ oral/Ratte und Maus	>180	0,11 g	(Liu et al., 1995)

4.2.10.4 Interaktionen mit anderen Stoffen (Lebensmittel, Arzneimittel)

Oleanolsäure verringert die Aktivität von bestimmten Cytochrom-P450-Isoenzymen, offenbar von CYP 1A und CYP 2A, nicht aber von CYP 3A (Liu et al., 1995). In einer *In-vitro*-Untersuchung an humanen Lebermikrosomen hemmte Oleanolsäure kompetitiv die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP 1A2 und CYP 3A4, während Ursolsäure CYP 2C19 kompetitiv hemmte (Kim et al., 2004). Weitere Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP 2C8, 2C9, 2E1, 2D6) wurden gar nicht oder nur schwach gehemmt. Interaktionen mit anderen Wirkstoffen, die mithilfe der genannten Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden, sind möglich.

Gerbstoffe sind bekannt dafür, dass sie insbesondere in höherer Dosierung mit Proteinen, Stärke und Verdauungsenzymen Komplexe bilden bzw. Enzyme hemmen und dadurch den Nährwert von Nahrungsmitteln reduzieren (Chung et al., 1998; Mennen et al., 2005). Außerdem kann ein übermäßiger Konsum von Gerbstoff-haltigen Lebensmitteln zu Schäden der Darmschleimhaut, zu Veränderungen in der Ausscheidung von Kationen und zu einem verstärkten Ausscheiden von Proteinen und Aminosäuren führen (Chung et al., 1998).

4.2.10.5 Identifikation von potentiell gefährdeten Subpopulationen

Tormentillwurzeln-haltige Spirituosen sollten schon aufgrund des Alkoholgehaltes nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden, ebenso auch nicht von Kindern. Als mögliche Nebenwirkungen können bei empfindlichen Patienten Magenbeschwerden auftreten. Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-450-Isoenzyme abgebaut werden, und der Verzehr von Tormentillwurzeln könnten zu Interaktionen führen (s.o.).

4.2.11 Risikocharakterisierung

Tormentillwurzeln werden seit Langem in der Volksmedizin eingesetzt, wobei es – abgesehen von gastrointestinalen Effekten – keine Berichte über unerwünschte Wirkungen gibt. Zwei neuere klinische Studien ergaben ebenfalls keine Hinweise auf weitere schädliche Wirkungen. Bislang sind keine Vergiftungsfälle mit Tormentillwurzeln bzw. daraus hergestellten Extrakten aus der arzneilichen Anwendung wie auch aus der Verwendung als Aromazusatz in Likören und Schnäpsen („Blutwurz“) bekannt geworden. Gemäß vorliegender Rezepturen und unter der Annahme, dass das eingesetzte Tormentillwurzelpulver nicht nach der Extraktion abgetrennt wird, sind Aufnahmemengen bis 6 g Tormentillwurzeln pro Tag mit 60 ml Spirituosen möglich; diese Ansatzmengen liegen in der gleichen Größenordnung wie für die Bereitung von arzneilich genutzten Teeauszügen.

Die Tormentillwurzeln sind in phytochemischer Hinsicht qualitativ sehr gut charakterisiert, wobei quantitative Angaben (meist) nicht verfügbar sind. Als Hauptinhaltsstoffe treten kondensierte und hydrolysierbare Gerbstoffe sowie Triterpene auf.

Mengenmäßig dominieren kondensierte Gerbstoffe; mit Verzehrsmengen von bis zu 6 g werden bis zu 1,32 g Proanthocyanidine pro Tag eingenommen. In Amerika werden nach Berechnungen ca. 54–58 mg Proanthocyanidine/Tag pro Person mit der Nahrung aufgenommen (Prior et al., 2005; Gu et al., 2004), sodass die mit dem Verzehr von bis zu 6 g Tormentillwurzeln aufgenommene Menge erheblich höher liegt. Nicht eindeutig ist geklärt, ob die kondensierten Gerbstoffe aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und systemisch verfügbar werden. In der klinischen Studie von Huber et al. (2007) zur Anwendung von Tormentillwurzeln bei Colitis ulcerosa konnten im Plasma der Patienten keine unveränderten oder metabolisierten Gerbstoffe detektiert werden. Allerdings könnte dies an einer krankheitsbedingten Störung der Resorption liegen, da mehrere tierexperimentelle Studien und Humanstudien darauf hinweisen, dass kondensierte Gerbstoffe, unter anderem auch Dimere, wie sie in Tormentillwurzeln vorkommen, resorbiert werden können.

Hydrolysierbare Gerbstoffe oder zumindest die Abbauprodukte Gallussäure und Ellagsäure werden nach oraler Gabe teilweise resorbiert. In den Tormentillwurzeln kommen verschiedene Triterpenglykoside vor, die als Aglyka Ursolsäure oder Oleanolsäure bzw. eine geringfügig abgewandelte Struktur haben. Die Glykoside werden im Gastrointestinaltrakt mit hoher Wahrscheinlichkeit gespalten.

In Studien zur akuten Toxizität von Tormentillwurzel-Extrakten an Mäusen und Ratten konnten – umgerechnet auf den Menschen – NOAEL-Werte ermittelt werden, die nicht auf gesundheitliche Gefährdungen hindeuten (Tabelle 5.3), das Gleiche gilt für die auf den Menschen umgerechneten NOAEL-Werte aus tierexperimentellen Studien zur akuten und subakuten Toxizität von Gerbstoffen und Triterpenen (Tabelle 5.3). Angaben zur chronischen Toxizität sind für die genannten Inhaltsstoffe nicht vorhanden.

Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor, auch nicht aus Ländern außerhalb der EU. Daten, die belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind, sind nicht verfügbar. Daher kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse nicht bei der gesundheitlichen Bewertung von Tormentillwurzeln angewendet werden.
Als alkoholische Getränke sollten Tormentillwurzel-haltige Spirituosen nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden, ebenso auch nicht von Kindern. Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die über Cytochrom-P-450-Isoenzyme abgebaut werden, und der Verzehr von Tormentillwurzeln sollte zur Vermeidung etwaiger Interaktionen vermieden werden.

In höherer Dosierung bilden Gerbstoffe Komplexe mit Proteinen, Stärke und Verdauungsenzymen und reduzieren dadurch den Nährwert von Nahrungsmitteln (Chung et al., 1998; Mennen et al., 2005). Ein übermäßiger Konsum von Gerbstoff-haltigen Lebensmitteln kann zu Schäden der Darmschleimhaut, zu Veränderungen in der Ausscheidung von Kationen und zu einem verstärkten Ausscheiden von Proteinen und Aminosäuren führen (Chung et al., 1998).

Die Sicherheitsbewertung der Tormentillwurzeln anhand der verfügbaren Informationen führt auf Level A gemäß der Leitlinien der EFSA zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich ist, auch wenn es derzeit keine konkreten Bedenken bezüglich der Sicherheit von Tormentillwurzeln bei ausschließlicher Verwendung der Tormentillwurzeln zur Aromatisierung von Likören und gelegentlichem Konsum dieser Spirituosen gibt.

4.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit besteht bezüglich folgender wichtiger Punkte:

- Dosisbereich, in dem pharmakologische und toxische Wirkungen auftreten
- Toxikologie (d.h. für Tormentillwurzeln und/oder für wichtige Inhaltsstoffgruppen) und Exposition bei der bisherigen Anwendung
- Bioverfügbarkeit von kondensierten Gerbstoffen, besonders in der in Tormentillwurzeln enthaltenen außergewöhnlich hohen Menge
- Relevanz der Hemmung von Cytochrom-P450-Isoenzymen durch Triterpene in Tormentillwurzeln
- Interaktion von Gerbstoffen mit Proteinen und anderen Nahrungsbestandteilen, insbesondere bei dem mengenmäßig hohen Anteil dieser Inhaltsstoffe in Tormentillwurzeln.

Trotz der aufgeführten Unklarheiten hinsichtlich gesundheitlicher Aspekte erscheint nach derzeitigem Kenntnisstand eine Zuordnung der Tormentillwurzeln zu einer der drei Listen der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 nicht erforderlich, solange die Tormentillwurzeln wie bisher im Lebensmittelbereich ausschließlich zur Aromatisierung von alkoholischen Getränken und nur gelegentlich verzehrt werden.

4.4 Referenzen

Ahn BZ (1973). Catechintrimeren aus der Eichenrinde und der Tormentilla-Wurzel. Dtsch Apoth Ztg. 113: 1466.

Ahn BZ (1974). Catechingerbstoffe aus der Tormentilla-Wurzel. Arch Pharm. 307/74: 241–250.

Baba S, Osakabe N, Natsume M, Terao J (2002). Absorption and urinary excretion of procyandin B2 [epicatechin-4β-8)-epicatechin] in rats. Free Rad Biol Med. 33: 142–148.

Bährle-Rapp M (2007). Springer Lexikon Kosmetik und Körperpflege. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag, Heidelberg: 447 („*Potentilla erecta*").

Beecher GR (2004). Proanthocyanidins: Biological activities associated with human health. Pharm Biol. 42: 2–20.

Bilia AR, Catalano S, Fontana C, Morelli I, Palme E (1992). A new saponin from *Potentilla tormentilla*. Panta Med. 58, Suppl. A 723.

Bol'shakova IV, Lozovskaia EL, Sapezhinskii II (1998). Antioksidanthye svoistva gruppy e-kstratov lekarstvennykh rastenii („Antioxidant properties of plant extracts"). Biofizika. 43: 186–188. Abstract (englisch).

Bos MA, Vennat B, Meunier MT, Pouget MP, Pourrat A, Fialip J (1996). Procyanidins from tormentil: Antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. Biol Pharm Bull.19: 146–148.

Chen S-C, Chung K-T (2000). Mutagenicity and antimutagenicity studies of tannic acid and its related compounds. Food Chem Toxicol. 38: 1–5.

Chung K-T, Wong TY, Wei C-I, Huang Y-W, Lin Y (1998). Tannins and human health: A review. Crit Rev Food Sci and Nutr. 38: 421–464.

Da Silva Ferreira D, Rodrigues Esperandim V, Alonso Toldo MP, Saraiva J, Cunha WR, de Albuquerque S (2010). Trypanocidal activity and acute toxicity assessment of triterpene acids. Parasitol Res. 106: 985–989.

Davey RW, McGregor JA, Grange JM (1990). Screening tests for antibacterial substances in plant extracts. Comp Med Res. 4: 1–7.

Déprez S, Brezillon C, Rabot S, Philippe C, Mila I, Lapierre C, Scalbert A (2000). Polymeric proanthocyanidins are catabolized by human colonic microflora into low-molecular-weight phenolic acids. J Nutr. 130: 2733–2738.

Déprez S, Mila I, Huneau J-F, Tome D, Scalbert A (2001). Transport of proanthocyanidin dimer, trimer, and polymer across monolayers of human intestinal epithelial Caco-2 cells. Antioxid Redox Signal. 3: 957–967.

Dorstewitz H (2004). Stomatitis aphthosa – Mundfäule und Aphthen erfolgreich behandeln. Naturarzt. 6: 34–36.

Enge W, Herrmann K (1957). Über Rhizoma Tormentillae und die Beständigkeit des Gerbstoffs in der Droge. Pharmazie. 12: 162–168.

Fachinformation Blutwurz ratiopharm®. Stand Februar 2005.

Frohne D (2009). Tormentilla rhizoma – Tormentillwurzelstock. In: Wichtl M (Hrsg): Teedrogen und Phytopharmaka. 5. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 670 - 672.

Geiger C, Rimpler H (1990). Ellagitannins from Tormentillae Rhizoma and Alchemillae Herba. Planta Med. 56: 585–586.

Geiger C, Scholz E, Rimpler H (1994). Ellagitannins from *Alchemilla xanthochlora* and *Potentilla erecta*. Planta Med. 60: 384–385.

Geszprych A, Roslon W, Weglarz Z (2003). Phenolic acids in rhizomes and herb of tormentil (*Potentilla erecta* L.). Herba Pol. 49: 315–316.

Glasl H (1983). Zur Photometrie in der Drogenstandardisierung – 3. Gehaltsbestimmung von Gerbstoffdrogen. Dtsch Apoth Ztg. 123: 1979–1987.

Grujic-Vasic J, Ramic S, Bosnic T, Rimpapa Z (1982). Phytochemical investigation of the Tormentil – *Potentilla tormentilla*. Folia Med Fac Univ Saraeviensis. 17: 89–98 (zit. nach CA 98:212872j).

Grujic-Vasic J, Pilipovic S, Bosnic T, Redzic (2005). Antimicrobial acitivity of rhizome and root of *Potentilla erecta* (L.) Raeuschel and *Potentilla alba* L. (Rosaceae). 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Florenz, 2005; Abstractband S. 192, P164.

Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, Gebhardt S, Prior RL (2004). Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. J Nutr. 134: 613–617.

Herrmann K, Enge W (1956). Über den Gerbstoff der Rhizoma Tormentillae und seine Beständigkeit in der Droge. Planta Med. 4: 181–184.

Holt RR, Lazarus SA, Sullards MC, Zhu QY, Schramm DD, Hammerstone JF, Fraga CG, Schmitz HH, Keen CL (2002). Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4β-8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavonol-rich cocoa. Am J Clin Nutr. 76: 798–804.

Horz K-H, Reichling J (2008). Tormentillae rhizoma. In: Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe, HagerROM, Springer-Verlag, Heidelberg.

Huber R, Ditfurth AV, Amann F, Guthlin C, Rostock M, Trittler R, Kummerer K, Merfort I (2007). Tormentil for active ulcerative colitis: an open-label, dose-escalating study. J Clin Gastroenterol. 41: 834–838.

Jeong DW, Kim YH, Kim HH, Ji HY, Yoo SD, Choi WR, Lee SM, Han C-K, Lee HS (2007). Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats. Biopharm Drug Disp. 28: 51–57.

Kas'yanov GI, Shaftan ÉA, Klimova ES (1977). An investigation of CO_2 extracts from the roots and rhizomes of *Potentilla erecta* and *Archangelica officinalis*. Chem Nat Compds. 13: 94–95 (englisch) bzw. Khim Prir Soedin 13: 108–109 (russisch).

Kaul, R (2006). Pflanzliche Procyanidine. Vorkommen, Klassifikation und pharmakologische Wirkungen. Pharm in unserer Zeit. 25: 175–185.

Keeser ED (1939). Untersuchung einiger Blutstillungsmittel. Dt Med Wschr. 10: 375–376.

Kim K-A, Lee J-S, Park H-J, Kim J-W, Kim C-J, Shim I-S, Kim N-J, Han S-M, Lim S (2004). Inhibition of cytochrome P450 activities by oleanolic acid and ursolic acid in human liver microsomes. Life Sci. 74: 2769–2779.

Kommission E (1988 und 1990). Tormentillae rhizoma, Tormentillwurzelstock. Monographie der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes. Bundesanzeiger Nr. 85 vom 05.05.1988 und Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.03.1990 (Korrektur).

Lamaison JL, Carnat A, Petitjean-Freytet C (1990). Teneur en tanins et activité inhibitrice de l'élastase chez les Rosaceae. Ann Pharm Fr. 48: 335–340.

Langmead L, Dawson C, Hawkins C, Banna N, Loo S, Rampton DS (2002). Antioxidant effects of herbal therapies used by patients with inflammatory bowel disease: an in vitro study. Aliment Pharmacol Ther. 16: 197–205.

Latté, KP (2006). *Potentilla erecta*. Das Aufrechte Fingerkraut. Z Phytother. 27: 198–206.

Liu J (1995). Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. J Ethnopharmacol. 49: 57–68.

Lund K, Rimpler H (1985). Tormentillwurzel. Isolierung eines Ellagitannins und pharmakologisches Screening. Dtsch Apoth Ztg. 125: 105–108.

Lund K (1986). Tormentillwurzelstock – Phytochemische Untersuchungen des Rhizoms von *Potentilla erecta* (L.) Räuschel. Dissertation, Universität Freiburg im Breisgau.

Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pellissero C, Scalbert A (2005). Risks and safety of polyphenol consumption. Am J Clin Nutr. 81 (Suppl.): 326S–329S.

Niho N, Shibutani M, Tamura T, Toyoda K, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M (2001). Subchronic toxicity study of gallic acid by oral administration in F344 rats. Food Chem Toxicol. 39: 1063–1070.

Okuda T, Yoshida T, Kuwahara M, Memon U, Shingu T (1982). Agrimoniin and potentillin, an ellagitannin dimer and monomer having an α-glucose core. J Chem Soc Chem Commun. 163–164.

Okuda T, Yoshida T, Kuwahara M, Memon MU, Shingu T (1984). Tannins of Rosaceous Medicinal Plants. I. Structures of potentillin, agrimonic acids A and B, and agrimoniin, a dimeric ellagitannin. Chem Pharm Bull. 32: 2165–2173.

Omurkamzinova VB, Erzhanova MS (1986). Flavans of the rhizomes of *Potentilla erecta*. Chem Nat Compds. 22: 350 (englisch) bzw. Khim Prir Soedin. 22: 374–375 (russisch).

Pailer M, Berner H (1967). Zur Konstitution des Tormentols (Tormentosid). Monatsh Chem. 98: 2082–2088.

Ph.Eur. 6 (2007). Europäisches Arzneibuch, Tormentillwurzelstock und Tormentilltinktur.

Pilipovic S, Grujic-Vasic, Ibrulj A, Redzic S, Bosnic T (2005). Antiinflammatory effect of rhizome and root of *Potentilla erecta* (L.) Raeuschel and *Potentilla alba* L. (Rosaceae). 53. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung, Florenz, 2005, Abstractband S. 210, P200.

Popp R, Schimmer O (1991). Induction of sister-chromatid exchanges (SCE), polyploidy, and micronuclei by plant flavonoids in human lymphocyte cultures. A comparative study of 19 flavonoids. Mut Res. 246: 205–213.

Potier P, Das BC, Bui AM, Janot MM, Pourrat A, Pourrat H (1966). Structure de l'acide tormentique, acide triterpénique pentacyclique isolé des racines de *Potentilla tormentilla* Neck. (Rosacées). Bull Soc Chim Fr. 11 : 3458–3465.

Pourrat A, Pourrat H (1961). Isolement et structure du tormentoside. Bull Soc Chim Fr. : 884.

Pourrat A, Pourrat H (1962). Sur la structure de l'eglantol et du tormentol. Bull Soc Chim Fr.: 694.

Pourrat A, Coulet M, Pourrat H (1963). Activités bactériostatique et agglutinante de complexes tanniques extraits de la Tormentille, du Fraisier et de l'Eglantier. Ann Pharm Fr. 21: 55–58.

Pourrat A (1965). Localisation des tanins et des triterpènes dans les organes souterrains de quelques Rosacées. Bull Soc Bot Fr. 112: 351–355.

Prior RL, Gu L (2005). Occurrence and biological significance of proanthocyanidins in the American diet. Phytochem. 66: 2264–2280.

Rajalakshmi K, Devaraj H, Devaraj SN (2001). Assessment of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of gallic acid in mice. Food Chem Toxicol. 39: 919–922.

Rios LY, Gonthier M-P, Rémésy C, Mila I, Lapierre C, Lazarus SA, Williamson G, Scalbert A (2003). Am J Clin Nutr. 77: 912–918.

Sano A, Yamakoshi J, Tokutake S, Tobe K, Kubota Y, Kikuchi M (2003). Procanidin B1 is detected in human serum after intake of proanthocyanidin-rich grape seed extract. Biosc Biotechnol Biochem. 67: 1140–1143.

Santos-Buelga C, Scalbert A (2000). Review. Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. J Sci Food Agric. 80: 1094–1117.

Schenck G, Frömming KH, Frohnecke L (1957). Papierchromatographische Untersuchungen der Inhaltsstoffe von Tinctura Tormentillae. Arch Pharm. 290/62: 453–457.

Schleep S, Friedrich H, Kolodziej H (1986). The first natural procyanidin with a 3,4-*cis*-configuration. J Chem Soc, Chem Commun. 392–393.

Scholz E (1994). Pflanzliche Gerbstoffe, Pharmakologie und Toxikologie. Dtsch Apoth Ztg. 134: 3167–3179.

Seeram NP, Lee R, Heber D (2004). Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice. Clin Chim Acta. 348: 63–68.

Seidl O, Bednarska D (1969). Leucoanthocyanidins in the native pharmacopoeial tannin-containing raw materials. Diss Pharm Pharmacol. 21: 193–196.

Selenina LV, Zozulya RN, Yakovleva TN (1973). Polyphenols of *Potentilla erecta* and their biological activity. Rast Resur. 9: 409–414 (zit. nach CA 80:22614g).

Serra A, Macìa A, Romero M-P, Salvado M-J, Bustos M, Fernández-Larrea J, Motilva M-J (2009). Determination of procyanidins and their metabolites in plasma samples by improved liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B. 877: 1169–1176.

Serra A, Macìa A, Romero M-P, Valls J, Bladé C, Arola L, Motilva M-J (2010). Bioavailability of procyanidin dimers and trimers and matrix food effects in in vitro and in vivo models. Br J Nutr. 103: 944–952.

Shahrzad S, Bitsch I (1998). Determination of gallic acid and its metabolites in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. J Chromat B. 705: 87–95.

Shahrzad S, Aoyagi K, Winter A, Koyama A, Bitsch I (2001). Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans. J Nutr. 131: 1207–1210.

Shushunov S, Balashov L, Kravtsova A, Krasnogorsky I, Latté KP, Vasiliev A (2009). Determination of acute toxicity of the aqueous extract of *Potentilla erecta* (tormentil) rhizomes in rats and mice. J Med Food. 12: 1–4.

Song M, Hang T-j, Wang Y, Li J, Wu X-l, Zhang Z, Shen J, Zhang Y (2006). Determination of oleanolic acid in human plasma and study of its pharmacokinetics in Chinese healthy male volunteers by HPLC tandem mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 40: 190–196.

Spencer JPE, Chaudry F, Pannala AS, Srai SK, Debnam E, Rice-Evans C (2000). Decomposition of cocoa procyanidins in the gastric milieu. Biochem Biophys Res Commun. 272: 236–241.

Spiridonov NA, Konovalov DA, Arkhipov VV (2005). Cytotoxicity of some Russian ethnomedicinal plants and plant compounds. Phytother Res. 19: 428–432.

Stachursky, L, Bednarek, E, Dobrowolski JC, Strzelecka H, Mazurek AP (1995). Tormentoside and two of its isomers obtained from the rhizomes of *Potentilla erecta*. Planta Med. 61: 94–95.

Staesche K (1968). Vergleichende anatomische Untersuchungen an Drogen – Rhizoma Tormentillae und Rhizome verwandter Rosaceae. Dtsch Apoth Ztg. 108: 329–332.

Stoner GD, Sardo C, Apseloff G, Mullet D, Wargo W, Pound V, Singh A, Sanders J, Aziz R, Casto B, Sun XL (2005). Pharmacokinetics of anthocyanins and ellagic acid in healthy volunteers fed freeze-dried black raspberries daily for 7 days. J Clin Pharmacol. 45: 1153–1164.

Subbotina MD, Timchenko VN, Vorobyov MM, Konunova YS, Aleksandrovih YS, Shushunov S (2003). Effect of oral administration of tormentil root extract (*Potentilla tormentilla*) on rotavirus diarrhea in children: a randomized, double blind, controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 22: 706–710.

Tomczyk M, Latté KP (2009). *Potentilla* – A review of its phytochemical and pharmacological profile. J Ethnopharmacol. 122: 184–204.

Tunón H, Olavsdotter C, Bohlin L (1995). Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. J Ethnopharm. 48: 61–76.

Van Wyk BE, Wink C, Wink M (2004). Handbuch der Arzneipflanzen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart: 254.

Vennat B, Pouget MP, Pourrat A, Pourrat H (1992). Proanthocyanidines: Composition qualitative et quantitative d'un extrait de rhizomes de *Potentilla tormentilla* (Rosacées). J Pharm Belg. 47: 485–493.

Vennat B, Bos MA, Pourrat A, Bastide P (1994). Procyanidins from tormentil: Fractionation and study of the anti-radical activity towards superoxide anion. Biol Pharm Bull 17: 1613–1615.

Williamson G, Manach C (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. Am J Clin Nutr. 81 (Suppl.): 243S–255S.

WKF-Liste (2010). Inventarliste Lebensmitteldrogen. Wirtschaftsvereinigung Kräuter- und Früchtetee e.V.

Yamakoshi J, Saito M, Kataoka S, Kikuchi M (2002). Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. Food Chem Toxicol. 40: 599–607.

Yu C-L, Swaminathan B (1987). Mutagenicity of proanthocyanidins. Food Chem Toxic. 25: 135–139.

Zong L, Inoue M, Nose M, Kojima K, Sakaguchi N, Siuzugawa K, Takeda T, Ogihara Y (1999). Metabolic fate of gallic acid orally administered to rats. Biol Pharm Bull. 22: 326–329.

5 *Withania somnifera* (Schlafbeere)

5.1 Ergebnis

Withania somnifera wird in der ayurvedischen Medizin seit über 3000 Jahren angewendet. Über eine Verwendung als Lebensmittel in Europa ist wenig bekannt. Die biologisch aktiven Komponenten der Wurzel von *Withania somnifera* sind Withanolide (Steroide) und Alkaloide. Bezogen auf die Withanolide, werden die für die arzneiliche (ayurvedische) Nutzung empfohlenen Mengen mit ausgewählten Nahrungsergänzungsmitteln z.T. überschritten. In den wenigen bisher durchgeführten Humanstudien mit Zubereitungen aus der Wurzel der Schlafbeere ergaben sich keine Anhaltspunkte für Risiken, jedoch wurden mögliche unerwünschte Wirkungen auch nicht systematisch erfasst.

Umfassende toxikologische Untersuchungen liegen nicht vor. Darüber hinaus ergeben sich Sicherheitsbedenken aus Hinweisen auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, möglicherweise aus dem Vorhandensein von Alkaloiden in der Wurzel und der historisch nachgesagten Verwendung als Abortivum.

Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der Wurzel, von großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führte, sodass die von der EFSA vorgesehene *presumption of safety* nicht anwendbar ist. Informationen zur Verwendung sind aus dem Novel-Food-Katalog vorhanden. Demnach ist eine Verwendung der Wurzel von *Withania somnifera* nur für die Herstellung von Teegetränken und in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt.

Eine Bewertung auf Level A gemäß der EFSA-Leitlinie ergibt, dass wesentliche Informationen fehlen. Da es darüber hinaus Hinweise auf Sicherheitsbedenken gibt, wird empfohlen, die Wurzel von *Withania somnifera* in Liste C des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 aufzunehmen.

5.2 Stellungnahme

5.2.1 Identität der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung

- Familie: *Solanaceae* (Nachtschattengewächse)
- Gattung: *Withania* spp.
- Art: *Withania somnifera* (L.) Dunal
- gebräuchliche Bezeichnungen: Schlafbeere, Winterkirsche, Pferdewurzel, Ashwagandha oder Ashvagandha (Indien), Indischer Ginseng, syn. *Physalis somnifera* L., *Physalis flexuosa* L. (Mirjalili et al., 2009), engl. winter cherry
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: Wurzel von *Withania somnifera* und Extrakte daraus
- geographische Herkunft: Verbreitung in den trockenen Gebieten der tropischen und subtropischen Zone, von den Kanaren über die Mittelmeerregion und Nordafrika bis Südwestasien (Mirjalili et al., 2009)
- Anbau- und Erntebedingungen: Anbau vor allem in Indien, aber auch anderenorts als Arzneipflanze (Wink et al., 2008)

5.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Nahrungsmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

5.2.3 Chemische Zusammensetzung

Die biologisch aktiven Komponenten von *Withania somnifera* sollen Withanolide (insbesondere Withaferin A und Withanolid D) und Withanolidglycoside (Sitoindoside, Withanoside) sowie Alkaloide sein (Mishra et al., 2000). Bisher wurden 35 Withanolide, verschiedene Withanolidglykoside und zwölf Alkaloide isoliert (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; Gupta und Rana, 2007). Insgesamt sind in der Wurzel 48 Inhaltsstoffe eindeutig nachgewiesen, davon sind 29 Stoffe auch in den Blättern enthalten, welche insgesamt 62 nachweisbare Substanzen enthalten (Chatterjee et al., 2010).

5.2.3.1 Withanolide

Withanolide (Withasteroide) sind vom Ergostan abgeleitete Steroide, die an zwei Kohlenstoffatomen so oxidiert sind, dass ein meist ungesättigter Lactonring entsteht (Teuscher und Lindequist, 2010). Withanolide wurden bisher vorwiegend bei Solanaceae nachgewiesen (Mirjalili et al., 2009; Teuscher und Lindequist, 2010). Diese Steroide kommen frei oder selten auch als Glykoside vor (Teuscher und Lindequist, 2010). Eine umfassende Beschreibung der Withanolide geben Ray und Kollegen (Ray und Gupta, 1994).

Der Gesamtgehalt der Withanolide in der Wurzel (Tabelle 6.1) liegt bei 1,33 % (Gupta et al., 1996). Die Gehalte in Blättern sind wesentlich höher (Chatterjee et al., 2010; Gupta et al., 1996).

Withanolid A ist eine der Hauptkomponenten in den Wurzeln (Chatterjee et al., 2010; Misra et al., 2008), es wurden ebenfalls relevante Mengen an Withanolid D detektiert (Ganzera et al., 2003). Weitere bekannte Withanolide der Wurzel sind Withanolid B, 27-Hydroxywithanolid B, Withaferin A und 27-Hydroxywithanolid A (Misra et al., 2008).

Das bisher am besten untersuchte Withanolid Withaferin A macht in der Wurzel im Gegensatz zu den Blättern jedoch nur einen geringen Anteil an den Withanoliden aus (Chatterjee et al., 2010; Dhar et al., 2006; Ganzera et al., 2003; Kaul et al., 2009; Srivastava et al., 2008), es wurden in Einzelfällen aber auch Anteile von 0,19 % gemessen (Khajuria et al., 2004). Im Mittel von 32 untersuchten Wurzelproben liegt der Gehalt bei 0,02 % (Chatterjee et al., 2010; Dhar et al., 2006; Ganzera et al., 2003; Kaul et al., 2009; Khajuria et al., 2004; Srivastava et al., 2008).

Es konnten ebenfalls glykolysierte Withanolide wie die Withanoside I–VII (Matsuda et al., 2001) und die Sitoindoside IX und X isoliert werden (Ghosal et al., 1988; Ghosal et al., 1989). Eine Untersuchung der Wurzeln von *Withania somnifera* resultierte zusätzlich in der Isolierung von neuen dimeren Thiowithanoliden, die Ashwagandhanolide genannt wurden (Subbaraju et al., 2006).

Tabelle 6.1: Ausgewählte Withanolide, isoliert aus der Wurzel von *Withania somnifera* und deren Anteil an der Trockenmasse

Withanolid (mit CAS-Nummer, sofern vorhanden)	Anteil in % (sofern bekannt)	Quelle
Withanolid A (CAS 32911-62-9)	0,009–0,388	(Chatterjee et al., 2010; Chaurasiya et al., 2008; Dhar et al., 2006; Khajuria et al., 2004; Kuboyama et al., 2002; Misra et al., 2008; Srivastava et al., 2008)
27-Hydroxywithanolid A		(Misra et al., 2008)
Withanolid B (CAS 56973-41-2)		(Misra et al., 2008)
27-Hydroxywithanolid B (12-Deoxywithastramonolid)	0,0008–0,055	(Chatterjee et al., 2010; Chaurasiya et al., 2008; Dhar et al., 2006; Misra et al., 2008; Srivastava et al., 2008)
Withanolid D (CAS 30655-48-2)	0,19	(Ganzera et al., 2003; Kuboyama et al., 2002; Misra et al., 2008)
Withaferin A (CAS 5119-482)	0,001–0,19	(Chatterjee et al., 2010; Dhar et al., 2006; Ganzera et al., 2003; Kaul et al., 2009; Khajuria et al., 2004; Kuboyama et al., 2002; Misra et al., 2008; Srivastava et al., 2008)
27-Desoxywithaferin A	0,394	(Chatterjee et al., 2010; Chaurasiya et al., 2008)
17-Hydroxy-27-desoxywithaferin A	0,066	(Chatterjee et al., 2010; Chaurasiya et al., 2008)
Withanon (CAS 27570-38-3)	0,005–0,554	(Chatterjee et al., 2010; Chaurasiya et al., 2008; Dhar et al., 2006; Khajuria et al., 2004)
27-Hydroxywithanon	0,001–0,05	(Chatterjee et al., 2010; Dhar et al., 2006)
Withanoside I-VII (IV: CAS 362472-81-9) (V: CAS 256520-90-8) (VI: CAS 362472-82-0)	 0,044 0,374	(Matsuda et al., 2001) (Chatterjee et al., 2010) (Chatterjee et al., 2010)
Sitoindoside IX–X		(Ghosal et al., 1988; Ghosal et al., 1989)

Die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe unterscheidet sich je nach Extraktionsverfahren (Rege et al., 1999). So führte beispielsweise die Extraktion des Pulvers aus den Wurzeln von *Withania somnifera* mit einem Methanol/Wasser-Gemisch im Verhältnis 4:1 zu Anteilen von 0,02 % Withanolid A und 0,0007 % Withaferin A (Mathur et al., 2006). Es folgte die Trennung in eine Chloroform- und eine Wasserfraktion, wobei sowohl Withaferin A als auch Withanolid A in der wässrigen Fraktion nicht mehr nachweisbar waren, in der Chloroformfraktion detektierte man dagegen 0,0048 % Withanolid A und 0,007 % Withaferin A (Mathur et al., 2006).

5.2.3.2 Alkaloide

In Studien wurde eine Reihe von Alkaloiden wie Isopelletierin (Khanna et al., 1962), Tropin und Pseudotropin (Khanna et al., 1961), Anahygrin (Leary et al., 1964) sowie Anaferin (Rother et al., 1962) qualitativ detektiert, wobei jedoch keine Informationen zu den einzelnen Konzentrationen in der Wurzel verfügbar waren (Tabelle 6.2).

Der Alkaloidgehalt der Wurzel liegt zwischen 0,13 und 0,31 %, es sind aber auch Mengen bis zu 4,3 % in Pflanzen gemessen worden (Gupta et al., 1996; Mirjalili et al., 2009; WHO, 2009).

Tabelle 6.2: Ausgewählte Alkaloide in der Wurzel von *Withania somnifera* mit CAS[49]-Nummer

Trivialname	Synonyme	CAS
Piperidin- und Pyrrolidin-Alkaloide		
Anaferin	Bis(2-piperidymethyl)-keton	—
Isopelletierin	(+ -)1-(2-Piperidinyl)-2-propanon	539-00-4
Hygrin	1-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)-2-propanon	496-49-1
Cuskhygrin	(R*,S*)-1,3-Bis(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2-propanon	454-14-8
Anahygrin		—
Tropanalkaloide		
Tropin	3-alpha-Tropanol	120-29-6
Pseudotropin	3-beta-Tropanol	135-97-7

Bedingt durch die Verbreitung der Pflanze in Afrika, dem mediterranen Raum und Indien, gibt es große Variationen hinsichtlich der Inhaltsstoffe der lokalen Spezies, wobei jedoch die Hauptalkaloide wilder und kultivierter Pflanzen ähnlich sein sollen (Monograph. *Withania somnifera*, 2004).

Aus anderen Quellen geht weiterhin hervor, dass kultivierte Pflanzen höhere Konzentrationen an bioaktiven Komponenten wie z.B. Withaferin A haben als wild wachsende Pflanzen (Auddy et al., 2008; Kaul et al., 2009).

5.2.3.3 Weitere Inhaltsstoffe

Zusätzlich zu den Withanoliden und Alkaloiden sollen in den Wurzeln Stärke, reduzierende Zucker, Hentriacontan, Dulcitol und Withanicil vorkommen (Mirjalili et al., 2009). Es wurden weiterhin Flavonoide in einer Konzentration von 530 mg/100 g Trockenmasse, gemessen als Quercetin-Äquivalente, nachgewiesen (Udayakumar et al., 2009). *Withania somnifera* soll eisenreich sein (Mishra et al., 2000).

5.2.4 Spezifikation

Es sind in Europa keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt.

5.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Die bioaktiven Inhaltsstoffe des wässrigen Extraktes der Wurzel wie Withaferin A und Withanolid A unterliegen einem beschleunigten Abbau bei hohen Temperaturen und Feuchtigkeit (Patil et al., 2010). Der pulverisierte Extrakt verklumpt nach fünf Monaten unter Lagerbedingungen von 30 °C und 65 % relativer Luftfeuchtigkeit (Patil et al., 2010).

5.2.6 Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen für Deutschland nicht vor. Gemäß Novel-Food-Katalog ist in Europa eine Verwendung der Wurzel zur Herstellung von Teegetränken und in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt.

[49] Chemical Abstracts Service

5.2.7 Andere Verwendungszwecke

5.2.7.1 Traditionelle Anwendung

Die Wurzel wurde in der traditionellen Medizin zur Behandlung von Bronchitis, Dyspepsie, Impotenz, Scabies (Krätze) und Geschwüren sowie zur Abtreibung verwendet (WHO, 2009). In der Traditionellen chinesischen Medizin findet das Rhizom unter anderem Verwendung als Analgetikum, Antipyretikum und als Malariamittel (Teuscher und Lindequist, 2010).

Withania somnifera (Ashwagandha) wird in der ayurvedischen Medizin seit über 3000 Jahren angewendet, die Wurzeln sind Bestandteil von über 200 verschiedenen Zubereitungen in der ayurvedischen als auch der Siddha- und Unani-Medizin (Mirjalili et al., 2009). *Withania-somnifera*-Wurzeln sind klassifiziert als „Rasayana", was so viel heißt wie „Geweberegeneration" und eine Umschreibung der Gruppe von Verjüngungsmitteln darstellt (Gupta und Rana, 2007; Rege et al., 1999). Neben lebensverlängernden und verjüngenden Wirkungen soll *Withania* beruhigende Eigenschaften aufweisen (Andrade et al., 2000; Mirjalili et al., 2009). Es wird als Tonikum verwendet, bekannt als „Medharasayana", was so viel heißt wie „fördert das Lernen und das Gedächtnis", sowie bei geriatrischen Problemen (Mirjalili et al., 2009). Die Wurzeln werden als ein die Gesundheit fördernder Nährstoff bei Schwangeren und älteren Menschen verwendet (Mirjalili et al., 2009). Der Sud aus den gekochten Wurzeln mit Milch und indischem Ghee (Butterschmalz) wird empfohlen zur Heilung der weiblichen Sterilität (Mirjalili et al., 2009). Die Wurzeln werden außerdem verwendet bei Verstopfung, seniler oder genereller Debilität, Rheuma, Gedächtnisverlust, nervöser Erschöpfung, Verlust von Muskelenergie und Spermatorrhoe (Mirjalili et al., 2009).

5.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

In der EU wurde laut Novel-Food-Katalog[50] eine Einstufung der Pflanze als Neuartiges Lebensmittel verneint und sie somit als Lebensmittel eingeordnet.

Für die Wurzel von *Withania somnifera* (Radix Withaniae) liegt eine Positivmonographie der WHO für die arzneiliche Nutzung vor (WHO, 2009). Als Dosierung für die arzneiliche Nutzung werden 3–6 g bzw. als Antistress-Mittel 2-mal täglich 250 mg der getrockneten und gemahlenen Wurzel angegeben (WHO, 2009). Zu unerwünschten Wirkungen, Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen siehe Abschnitt 5.2.10.2.

5.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Als tägliche Aufnahmemengen für eine arzneiliche Nutzung werden 3–6 g der getrockneten Wurzel, 300–500 mg eines standardisierten Extraktes mit 1,5 % Withanoliden oder 6–12 ml eines 1:2 verdünnten Flüssigextraktes angegeben (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; WHO, 2009). Danach würden mit der Annahme, dass in den Wurzeln durchschnittlich 0,2 % Alkaloide (WHO, 2009) und 1,3 % Withanolide (Gupta et al., 1996) enthalten sind, mit 3–6 g der getrockneten Wurzeln täglich 6–12 mg Alkaloide und ca. 40–80 mg Withanolide aufgenommen. Für die auf 1,5 % Withanolide standardisierten Extrakte ergäbe die Dosierungsempfehlung dagegen nur eine tägliche Aufnahme von 4,5–7,5 mg an Withanoliden.

Eine publizierte Analyse von kommerziell erhältlichen Produkten ergab, berechnet auf die Verzehrsempfehlung, eine tägliche Aufnahme von 0,7 mg bis 2,6 mg an Withanolid D und Withaferin A, welche als Markersubstanzen der Withanolide gemessen wurden (Ganzera et al., 2003).

[50] http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/index.cfm?seqfce=320&verify=Withania+ somnifera %2C320&action=mod_search.details&fldProdNam=Withania+somnifera#settings.AppliURLmod_search/index.cfm

Aktuell sind im Internet verschiedene Präparate erhältlich, zum einen getrocknetes und gemahlenes Pflanzenmaterial bzw. die geschnittenen und getrockneten Wurzeln. Zum anderen werden auf die Menge der Withanolide standardisierte Extrakte als Tabletten oder Kapseln angeboten (Tabelle 6.3).

Tabelle 6.3: Ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel mit *Withania somnifera*, die im Internet erhältlich sind

Präparat	Anteil an Withanoliden	Verzehrsempfehlung	Tägliche Aufnahmemenge an Withanoliden
Tabletten à 750 mg[51]	mind. 2 %	2 Tabletten	mind. 30 mg
Kapseln à 225 mg[52]	8 %	1 Kapsel	18 mg
Kapseln à 450 mg[53]	4,5 %	2–3 Kapseln	40,5–60,75 mg
Kapseln à 500 mg[54]	5 %	2 Kapseln	50 mg
Kapseln à 300 mg[55]	1,5 %	1–2 Kapseln	4,5–9 mg

In Bezug auf die Verzehrempfehlungen der einzelnen Präparate schwanken die täglichen Aufnahmemengen an Withanoliden erheblich, und zwar zwischen 5 mg und 61 mg.

Es ist nicht bekannt, wie hoch der Alkaloidgehalt in den angebotenen Produkten ist, sodass die tägliche Alkaloidaufnahme über Extrakte in Form von Tabletten und Kapseln nicht abgeschätzt werden kann.

5.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

Es wurden ausschließlich Studien mit *Withania somnifera* als Monopräparat berücksichtigt. Studien mit Kombinationspräparaten (Bhat et al., 2010; Chopra et al., 2000; Chopra et al., 2004; Cooley et al., 2009; Krishnamurthy und Telles, 2007; Kulkarni et al., 1991; Manjunath und Telles, 2005; Sriranjini et al., 2009; Usha et al., 2003) fanden keine Berücksichtigung. Ebenso wurde auf die Bezugnahme von Studien mit anderen als oralen Applikationen (Malhotra et al., 1965; Sharada et al., 1993; Sharada et al., 1996) verzichtet.

5.2.10.1 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik liegen für *Withania somnifera* und Zubereitungen keinerlei Daten vor.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Withanolide in humane Hormone umgewandelt werden können und dass Withanolide Hormonrezeptoren besetzen können (Monograph. *Withania somnifera*, 2004). Ob Withanolide für Vergiftungen von Menschen und Tieren verantwortlich zu machen sind, ist noch ungeklärt; „Vergiftungen des Menschen durch *Withania*-Arten sind uns nicht bekannt“ (Teuscher und Lindequist, 2010).

[51] Ashwagandha, http://www.supersmart.com/de--Ashwagandha--Adaptogene--0153 (Stand 04.06.2010)
[52] Sensoril®, http://www.nutrio-shop.com/ashwagandha-sensoril-veggie-caps-p-1284.html (Stand 04.06.2010)
[53] Ashwagandha/Asgandh, http://www.nutrio-shop.com/ashwagandha-asgandh-kapseln-p-910.html (Stand 04.06.2010)
[54] Ashwagandha (Withania somnifera) Extrakt, http://www.purecaps.net/de/produkte/produktuebersicht_az.php?we_objectID=1879 (Stand 04.06.2010)
[55] SFP Ashwagandha Root Extract, http://shop.vitaminwelten.de/sfp-ashwagandha-root-extract-60-veg-kapseln--vegan--so-p-3598.html (Stand 04.06.2010)

5.2.10.1.1 Humandaten

Es wurden drei publizierte Interventionsstudien identifiziert, in welchen die Wirkung eines Monopräparats aus der Wurzel von *Withania somnifera* untersucht wurde, aus drei weiteren Studien geht nicht hervor, welches Pflanzenteil verwendet wurde (Tabelle 6.4). Von diesen Arbeiten hatte keine die Sicherheit als primären Endpunkt festgelegt. In drei Studien wurden keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen gemacht (Kuppurajan et al., 1980; Mikolai et al., 2009; Venkataraghavan et al., 1980). In einer Studie wurde im Text darauf hingewiesen, dass keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind (Andallu und Radhika, 2000), es wurde jedoch nicht beschrieben, wie diesbezügliche Daten erhoben wurden.

In einer Studie über sechs Wochen mit einem nicht näher beschriebenen ethanolischen Extrakt von *Withania somnifera* wurden unerwünschte Wirkungen quantitativ und qualitativ erfasst (Andrade et al., 2000). 20 Patienten mit Angstzuständen erhielten 2 x 2 Tabletten mit je 250 mg Extrakt pro Tag, 19 Patienten ein entsprechendes Placebo. Nach zwei Wochen wurde individuell die Dosis der Studienteilnehmer herabgesetzt oder erhöht, wobei mindestens zwei und höchstens zehn Tabletten pro Tag eingenommen wurden. Daten über unerwünschte Wirkungen waren erhältlich von 17 Patienten der Verum-Gruppe und 16 Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich, jedoch gab es leicht vermehrt Symptome wie Benommenheit (n=2 vs. 0), einen schweren Kopf (n=4 vs. 1) bzw. einen verminderten Schlaf (n=2 vs. 0) in der Verum-Gruppe (Andrade et al., 2000). Eine statistische Auswertung wurde nicht durchgeführt.

Weiterhin gab es vom Autor Chittaranjan Andrade (Andrade et al., 2000; Andrade, 2009) den Hinweis auf eine Studie, in der über 18 Monate die Wirksamkeit und die Sicherheit eines ethanolischen Extraktes von *Withania somnifera* untersucht wurde, wobei keine unerwünschten Wirkungen auftraten. Details über die Zusammensetzung des Produktes und über Einzelheiten der Studie waren nicht erhältlich.

Aus den oben genannten Humanstudien ergeben sich Hinweise auf eine Beeinflussung des **Eisenstoffwechsels** durch *Withania somnifera*. Konkret zeigte sich bei Kindern nach Einnahme des Pulvers (Pflanzenteil nicht genannt, wahrscheinlich handelt es sich um die Wurzel) in Milch eine Erhöhung der Hämoglobinwerte und des mittleren Zellhämoglobingehalts (Venkataraghavan et al., 1980). Das *Withania somnifera*-Pulver stammt von einer bestimmten Varietät und enthielt 0,6–0,7 mg/g Eisen. Dies soll laut Autoren etwa das Doppelte der Eisenmenge sein, die in wild wachsenden Varietäten zu finden ist. Die Kinder erhielten 2 g des Präparates, was 1,2–1,4 mg Eisen entspricht. Auch in der zweiten Humanstudie aus dem Jahr 1980 wurde bei 50–59-jährigen Probanden ein Anstieg der Hämoglobinspiegel nach Gabe eines Wurzelpulvers beobachtet, wobei die Darstellung nur in Form von mittleren Differenzen erfolgte (Kuppurajan et al., 1980). Eine Analyse soll einen Eisengehalt von 68,94 mg/g Trockengewicht ergeben haben (Kuppurajan et al., 1980). Da die beiden genannten Studien von der gleichen Arbeitsgruppe durchgeführt wurden, sind die unterschiedlichen Angaben zum Eisengehalt nicht nachvollziehbar.

Aus Studien mit einem wässrigen Extrakt aus Wurzel und Blättern (Auddy et al., 2008) und mit einem Kombinationspäparat mit *Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale* und *Curcuma longa* (Chopra et al., 2000) liegen ebenfalls Hinweise auf erhöhte Hämoglobinwerte vor.

Ob die Beeinflussung des Eisenstoffwechsels auf die Eisengehalte oder auf andere Inhaltsstoffe zurückzuführen ist, kann anhand der Daten nicht gefolgert werden. Der beobachtete Anstieg der Hämoglobinwerte nach Gabe von *Withania*-Präparaten in den Humanstudien war jeweils moderat, wobei die Hämoglobinspiegel der Probanden, sofern Werte angegeben

wurden, initial je nach Geschlecht knapp unterhalb bzw. im unteren Bereich der Referenzwerte lagen und die Intervention keine wesentlichen Veränderungen hervorrief.

Weiterhin werden **hypoglykämische Effekte** durch Aufnahme der Schlafbeere diskutiert. Die Gabe von 3 g der getrockneten und gemahlenen Wurzel von *Withania somnifera* über 30 Tage bewirkte bei sechs Patienten mit einer Hyperglykämie eine Senkung des Blutzuckers um 12 %, und zwar im Mittel von 206 vor der Testperiode auf 182 mg/dl nach 30 Tagen. In der Kontrollgruppe, die ebenfalls aus sechs Patienten mit einer Hyperglykämie bestanden und mit einem Antidiabetikum behandelt wurden, war der gleiche Effekt zu beobachten. Eine Placebo-Gruppe gab es in dieser Studie nicht (Andallu und Radhika, 2000).

5.2.10.1.2 Tierstudien

Die einmalige orale Gabe eines wässrigen ethanolischen Extraktes[56] aus der Wurzel von *Withania somnifera* in Konzentrationen von 125–2.000 mg erzeugte bei Mäusen bis zu einer Nachbeobachtungszeit von zwei Wochen keine Mortalität, es wurden jedoch keine Informationen zur Anzahl der untersuchten Tiere oder zu weiteren gemessenen Parametern gegeben. Der Extrakt war gut charakterisiert und enthielt 1,3 % Withanolid A, 0,3 % Withanon, 0,1 % Physagulin, 0,02 % Withastramonolid (Withanolid B), 0,02 % 12-Deoxywithastramonolid (27-Hydroxywithanolid B), 0,02 % 27-Hydroxywithanon, 0,02 % Withaferin A, 0,08 % Withanosid IV, 0,02 % Withanosid VI sowie 0,08 % nicht identifizierte Withanolide, Withanolid D war nicht nachweisbar (Malik et al., 2007).

Die isolierten Inhaltsstoffe Sitoindosid IX und Sitoindosid X führten bei Mäusen bei oraler Gabe von bis zu 1.000 mg/kg Körpergewicht innerhalb von 24 h nicht zum Tod (Ghosal et al., 1989).

[56] Wasser und Ethanol 1:1 (w/w)

Tabelle 6.4: Humanstudien mit *Withania somnifera* als Monotherapie[57]

Autor	Probanden	N (Kontrolle/ Verum)	Kontrolle	Intervention	Dosis/Tag	Endpunkt	Dauer	Nebenwirkungen/ sonstige Wirkungen
Wurzel und Wurzelextrakte								
(Andallu und Radhika, 2000)	mit Diabetes bzw. Hypercholesterinämie, 40–60 a	12/12	unklar	Pulver aus der getrockneten Wurzel in Kapseln à 500 mg	3 x 2 Kapseln, 3 g pro Tag	Glukose- und Fettstoffwechsel	30 d	keine Nebenwirkungen aufgetreten, es fehlt aber jegliche Darstellung
(Kuppurajan et al., 1980)	gesunde Männer, 50–59 a	141 (101 nach 1 a)	Placebo (Stärke)	Pulver aus der Wurzel in Tablettenform je 0,5 g, eingenommen mit Milch	3 x 2 Tabletten pro Tag (3 g)	Altern	1 a	keine Angaben zu Nebenwirkungen, Anstieg von Hämoglobin in der Verum-Gruppe
(Mikolai et al., 2009)	18–65 a	5	keine	Ethanol/Wasser-Extrakt in ca. 240 ml Kuhmilch	6 ml Extrakt 2 x pro Tag	Einfluss auf Immunzellen	5 d	keine Angaben
Pflanzenteil unklar								
(Venkataraghavan et al., 1980)	Kinder, 8–12 a	13/13	Placebo (2 g Laktose-Pulver)	Pulver in 100 ml Milch, „Nagori Ashwagandha“	2 g Pulver/d	Wachstum, Eisenstoffwechsel	60 d	keine Angaben
Nicht publizierte Daten aus: (Andrade et al., 2000; Andrade, 2009), Persönliche Informationen vom Autor	Patienten mit Angstzuständen	50 36 nach 1 Mo	unklar	ethanolischer Extrakt „Aswal“, 250 mg/Tablette	unklar 2 x 1 Tablette 500 mg oder 1,0 g/d	Angstzustände	18 Mo	keine Nebenwirkungen aufgetreten, es fehlt aber jegliche Darstellung
(Andrade et al., 2000)	Patienten mit Angstzuständen	19/20 (16/17 nach 2 Wo, 9/11 nach 6 Wo)	Placebo	ethanolischer Extrakt, 250 mg/Tablette	2 x 2 bis 10 Tabletten, 1,0–2,5 g/d	Angstzustände	6 Wo	Nebenwirkungen unterscheiden sich quantitativ nicht zwischen den Gruppen, etwas mehr Symptome wie Benommenheit, schwerer Kopf und verminderter Schlaf in der Verum-Gruppe

[57] d –Tag, Wo – Woche, Mo – Monat, a – Jahr

Weitere Tierstudien (an Ratten und Mäusen) mit *Withania somnifera* wurden mit der ganzen Pflanze, einer Mischung aus Wurzeln und Blättern oder in Kombination mit anderen Pflanzen durchgeführt. Diese sind zur Beurteilung der Sicherheit der Wurzel nicht geeignet. Eine dieser Studien fand bei einer Gabe von 5–6,7 g der ganzen Pflanze pro kg Körpergewicht nach 10–14 Tagen mikroskopische Schäden in Leber, Lunge und v.a. in den Nieren der Tiere (Arseculeratne et al., 1985). Umgerechnet auf einen 60 kg schweren Menschen entspricht die eingesetzte Dosis einer Menge von 300–400 g des getrockneten Pflanzenmaterials. Andere Studien mit 2 g/kg eines hydroalkoholischen Extraktes aus Wurzeln und Blätter (akut) bzw. 250 mg/kg eines wässrigen Extrakt aus der ganzen Pflanze (über 28 Tage) konnten keine histopathologischen Veränderungen beobachten (Malik et al., 2009; Sharma et al., 1986).

Tierstudien zur Erfassung des Einflusses auf die **Schilddrüsenhormone** wurden von Panda et al. 1998 und 1999 publiziert. Ein wässriger Extrakt aus der getrockneten, pulverisierten Wurzel von *Withania somnifera* (1,4 g/kg Körpergewicht pro Tag) mit einem Anteil von 1,75 % Withanoliden wurde zehn männlichen Mäusen 20 Tage lang über eine Magensonde verabreicht. Die Serumspiegel von Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) waren durch die Behandlung signifikant erhöht (Panda und Kar, 1998). Der gleiche Versuch mit weiblichen Mäusen ergab eine signifikante Erhöhung der T4-Spiegel durch *Withania somnifera* im Vergleich zur Kontrollgruppe, die T3-Konzentrationen unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen (Panda und Kar, 1999). Extrapoliert auf den Menschen entspricht dies einer Menge von 1,47 g Withanoliden bei einem 60 kg-Menschen, wobei zu der Verzehrsempfehlung von 3–6 g Wurzel mit 40–80 mg Withanoliden ein Unsicherheitsfaktor von 18–37 bestünde.

In einer weiteren tierexperimentellen Arbeit mit Ratten wurde durch Gabe von Dexamethason eine Hyperglykämie induziert, wobei es gleichzeitig zum Abfall der T3- und T4-Spiegel kam (Jatwa und Kar, 2009). Die orale Verabreichung des Antidiabetikums Metformin führte zu einer weiteren Reduktion der T4-Spiegel und verursachte bei den Tieren eine Hypothyreose. Die parallele orale Gabe eines ethanolischen Extraktes aus der Wurzel von *Withania somnifera* (1,4 g/kg Körpergewicht) führte wiederum zu einer Erhöhung der T3- und T4-Spiegel auf ein euthyreotisches Niveau (Jatwa und Kar, 2009).

Zentralnervöse Wirkungen der Alkaloidfraktion aus der Wurzel wurden in Tierversuchen nach intraperitonaler Gabe untersucht und werden hier nicht berücksichtigt (Malhotra et al., 1965; Prasad und Malhotra, 1968). Die Wirkung eines modifizierten Wurzelextraktes (Sitoindoside VII–X und Withaferin A wurden zugesetzt, um equimolare Konzentrationen zu erhalten) auf die Konzentration von Acetylcholin, die Aktivität der Cholin-Acetyltransferase und die Muskarinrezeptorenbindung im frontalen Kortex und im Hippocampus wurde in Ratten nach sieben- und vierzehntägiger oraler Gabe von 20 bzw. 50 mg/kg Wurzelextrakt untersucht. In Ratten, in denen durch eine Substanz Alzheimer-Symptome induziert wurden, beeinflusste der Extrakt in der höheren Dosierung alle drei untersuchten Parameter nach 14 Tagen signifikant. In den Kontrolltieren hatte der Extrakt keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte (Bhattacharya et al., 1995).

Hinweise auf die Beeinflussung des **Eisenstoffwechsels** durch die Wurzel von *Withania somnifera* finden sich bereits in Humanstudien (Kuppurajan et al., 1980; Venkataraghavan et al., 1980). Studien mit Mäusen deuten ebenfalls auf eine Veränderung des Hämoglobins hin, jedoch ergibt sich ein uneinheitliches Bild. In einer Studien war bei Mäusen nach 15 Tagen Behandlung mit einem Wurzelextrakt (100 mg/kg Körpergewicht) ein Anstieg des Hämoglobinwertes zu verzeichnen (Ziauddin et al., 1996). In einer weiteren Arbeit hatte ein Wurzelextrakt (100 mg/kg Körpergewicht, 15 Tage) dagegen keinen Effekt auf den Hämoglobinspiegel von Mäusen mit einem Tumorimplantat (Diwanay et al., 2004). Bei diabetischen Ratten führte die Gabe eines Wurzelextraktes aus *Withania somnifera* (200 mg/kg Körpergewicht, acht

Wochen) zur Anhebung der Hämoglobinspiegel auf den Normalwert der nichtdiabetischen Kontrollen (Udayakumar et al., 2009).

Mögliche **hypoglykämische Effekte** leiten sich aus einer Humanstudie ab (Andallu und Radhika, 2000) und wurden ebenfalls im Tiermodell untersucht. Die Gabe eines ethanolischen Extraktes aus der Wurzel von *Withania somnifera* (100 und 200 mg/kg Körpergewicht, acht Wochen) an Ratten mit Alloxan-induziertem Diabetes bewirkte eine Verringerung der Glukosespiegel im Blut und des glykolysierten Hämoglobins (HbA1C) (Udayakumar et al., 2009).

Die orale Gabe eines standardisierten wässrigen Extraktes aus der Wurzel von *Withania somnifera* (200 und 400 mg/kg Körpergewicht) mit einem Gehalt an 3,9 % Withanoliden führte bei Ratten mit einem Streptozotozin-induzierten Diabetes zu verringerten Spiegeln an Blutzucker, HbA1C und Insulin sowie zu einer verbesserten Glukosetoleranz sowie Insulinsensitivität (Anwer et al., 2008).

5.2.10.2 Unerwünschte Wirkungen/Kontraindikationen

Gemäß der WHO (2009) kann die Einnahme der Wurzel von *Withania somnifera* zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall führen und sollte nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit konsumiert werden, da abortive Effekte vermutet werden und keine Daten, welche die Sicherheit dieser Anwendung belegen, vorliegen (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; WHO, 2009).

5.2.10.3 Die Wirkung beeinflussende Faktoren und Wechselwirkungen

Die Einnahme der Wurzel von *Withania somnifera* kann die Wirkung von Barbituraten verstärken (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; WHO, 2009). Aufgrund einer möglichen zentralnervösen Wirkung sollte während der Einnahme von *Withania-somnifera*-Wurzel-Präparaten auf Alkohol und die gleichzeitige Einnahme von Sedativa und Anxiolytika verzichtet werden (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; WHO, 2009).

Der Inhaltsstoff Withaferin A, welcher in den Wurzeln nur einen geringen Anteil der Withanolide ausmacht, weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Digoxin auf und beeinflusst die Digoxinmessung (Dasgupta et al., 2007; Dasgupta et al., 2008). Dies kann je nach eingesetztem Immunoassay zu Ergebnissen mit falsch erhöhten oder falsch erniedrigten Digoxinspiegeln führen (Dasgupta et al., 2007; Dasgupta et al., 2008), was den therapeutischen Einsatz von Herzglykosiden bei Patienten mit Herzinsuffizienz negativ beeinflussen könnte.

5.2.11 Risikocharakterisierung

Die Pflanze *Withania somnifera* ist ein wichtiger Bestandteil der ayurvedischen Medizin seit über 3000 Jahren (Monograph. *Withania somnifera*, 2004). Über die Wirkung der Wurzel und deren Inhaltstoffe existieren jedoch nur wenige Informationen. Vor allem über die Herstellung und die Zusammensetzung der eingesetzten Präparate liegen in der Regel keine Daten vor.

Die wenigen vorhandenen Studien zur Wirksamkeit der Wurzel von *Withania somnifera* hinsichtlich verschiedener Endpunkte verwenden unterschiedliche Zubereitungen und die Probandenzahl sowie die Studiendauer sind stets zu gering, um valide Schlussfolgerungen zu ziehen. Weiterhin erfolgte in den Arbeiten keine systematische Erfassung von möglichen unerwünschten Wirkungen. Auch unter Berücksichtigung von Studien mit Kombinationsprä-

paraten ergibt sich kein anderes Bild. Durch die Vielzahl von Inhaltsstoffen in den Kombinationspräparaten ist es ohnehin nicht möglich, einen kausalen Zusammenhang zwischen den Wirkungen des Präparates und einem bestimmten Inhaltsstoff herzustellen.

Expositionsdaten fehlen ebenfalls. Bezogen auf die Withanolide liegen die empfohlenen Aufnahmemengen als Nahrungsergänzungsmittel, wie sie für ausgewählte Produkte gefunden wurden (siehe Abschnitt 5.2.9), z.T. im Bereich für die empfohlenen Mengen der Wurzel für die arzneiliche Nutzung bzw. übersteigen die für die arzneiliche Nutzung empfohlenen Mengen von Extrakten um das bis zu 14-Fache (Monograph. *Withania somnifera*, 2004; WHO, 2009). Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass es sich bei der arzneilichen Nutzung in den genannten Monographien um die Anwendung im Sinne des Ayurveda handelt, was mit der arzneilichen Nutzung im europäischen Sinn nicht direkt vergleichbar ist.

Es gibt Hinweise auf mögliche hypoglykämische Wirkungen bei Diabetikern. Ob additive Effekte bei gleichzeitiger Einnahme von Antidiabetika und Wurzelpräparaten von *Withania somnifera* zu erwarten sind, lässt sich auf der verfügbaren Datenbasis nicht abschätzen. Es ist außerdem unklar, ob und in welchem Ausmaß der Blutzuckerspiegel von Gesunden durch die Einnahme von Wurzelpräparaten von *Withania somnifera* beeinflusst wird.

Hinweise, dass die in der Pflanzenwurzel enthaltenden Alkaloide eine dämpfende Funktion auf das zentrale Nervensystem ausüben, sind nur nach intraperitonealer Gabe an Tieren untersucht worden. Es gibt keine Studien, die Hinweise liefern, ob die orale Einnahme bei Menschen ähnlich wirkt. Hinweise auf die Erzeugung einer Abhängigkeit beim Menschen gibt es nicht, es gibt allerdings auch keine Daten aus Langzeitstudien, durch die eine solche Wirkung ausgeschlossen werden kann.

Aus Tierstudien gibt es Hinweise auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenhormone. Ein publizierter Fallbericht[58] liegt vor, in dem vom Auftreten einer Thyrotoxikose in Zusammenhang mit der Einnahme von einem Nahrungsergänzungsmittel mit dem Kraut von *Withania somnifera* berichtet wird (van der Hooft et al., 2005). Detaillierte Informationen zur Zusammensetzung des Präparates liegen nicht vor. Es ist aber bekannt, dass sowohl die Alkaloid- als auch die Withanolidkonzentrationen in Blättern der Pflanze um das 2,6-Fache bzw. 1,8-Fache höher sind als in der Wurzel (Gupta et al., 1996).

Aus der Beeinflussung der Hämoglobinwerte, wie in Humanstudien erwiesen, lässt sich kein gesundheitliches Risiko ableiten.

Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten und der traditionellen Anwendung als Abortivum empfiehlt die WHO, Präparate mit der Wurzel von *Withania somnifera* nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit einzunehmen. Außerdem warnt die WHO vor gleichzeitiger Einnahme mit Barbituraten, da deren Wirkung möglicherweise verstärkt werden könnte. Außerdem sind keine Daten vorhanden, um das Risiko für Kinder abzuschätzen.

[58] Nach Einnahme eines **Kraut**extraktes aus *Withania somnifera* kam es zu einer **Thyrotoxikose** aufgrund der Erhöhung der Spiegel der Schilddrüsenhormone (van der Hooft et al., 2005): Eine 32-jährige gesunde Frau begann acht Monate nach der Schwangerschaft mit der Einnahme von Kapseln mit einem nicht näher beschriebenen Extrakt aus dem Kraut von *Withania somnifera* (250 mg/Kapsel) gegen chronische Müdigkeit. Sie erhöhte die Dosis auf zwei Kapseln pro Tag und nahm sonst keine anderen Präparate ein. Die Frau verlor innerhalb weniger Wochen 10 kg Gewicht und zeigte Symptome wie Zittern, Herzrasen und Verwirrung. Der Hausarzt diagnostizierte eine Thyrotoxikose mit einem Thyreotropin (TSH)-Spiegel <0,01 mU/l (Referenz 0,3–0,4 mU/l) und einem Thyroxin (T4)-Spiegel von 33,9 pmol/l (Referenz 11–22 pmol/l) und empfahl der Frau, die Kapseln abzusetzen. Danach verschwanden die Symptome wieder und sowohl die TSH-Spiegel als auch die T4-Spiegel normalisierten sich. Der enge Zusammenhang zwischen der Einnahme von *Withania somnifera* und der Thyrotoxikose lassen einen kausalen Zusammenhang vermuten, wenn er auch nicht erwiesen wurde (van der Hooft et al., 2005).

Eine Bewertung der verfügbaren Daten auf Level A (entsprechend der Leitlinie der EFSA) ergibt wesentliche Informationslücken. Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Das heißt, es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der Wurzel, von großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führte. Da gemäß Novel-Food-Katalog eine Verwendung der Wurzel nur bei der Herstellung von Teegetränken und in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt ist, kann vielmehr davon ausgegangen werden, dass die Wurzel nur in geringen Mengen von kleinen Bevölkerungsgruppen verzehrt wurde. Des Weiteren haben die wenigen vorhandenen Humanstudien mögliche unerwünschte Wirkungen nicht erfasst. Zudem sind tierexperimentelle Studien zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität, die den üblichen Standards entsprechen, nicht verfügbar. Damit ist eine *presumption of safety*, wie sie von der EFSA definiert ist, nicht anwendbar.

Hinweise auf eine gesundheitliche Bedenklichkeit ergeben sich aus den Hinweisen auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, dem Vorhandensein von Alkaloiden in der Wurzel (bis zu 4,3 %) und der historisch nachgesagten Verwendung als Abortivum.

5.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit bei der gesundheitlichen Bewertung der Wurzel von *Withania somnifera* besteht in Bezug auf die historische Exposition und die aktuelle Exposition als Lebensmittel. Bezogen auf die Withanolide werden die für die arzneiliche (ayurvedische) Nutzung empfohlenen Mengen mit ausgewählten Nahrungsergänzungsmitteln z.T. überschritten. Umfassende toxikologische Untersuchungen liegen nicht vor. Darüber hinaus ergeben sich Sicherheitsbedenken aus Hinweisen auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, eventuell aus dem Vorhandensein von Alkaloiden in der Wurzel und der historisch nachgesagten Verwendung als Abortivum. Es wird daher empfohlen, die Wurzel von *Withania somnifera* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste C aufzunehmen.

5.4 Referenzen

Andallu B, Radhika B (2000). Hypoglycemic, diuretic and hypocholesterolemic effect of winter cherry (*Withania somnifera*, Dunal) root. Indian J Exp Biol. 38: 607–609.

Andrade C (2009). Ashwagandha for anxiety disorders. World J Biol Psychiatry. 10: 686–687.

Andrade C, Aswath A, Chaturvedi SK, Srinivasa M, Raguram R (2000). A double-blind placebo-controlled evaluation of anxiolytic efficacy of an ethanolic extractof *Withania somnifera*. Indian J Psychiatry. 42: 295–301.

Anwer T, Sharma M, Pillai KK, Iqbal M (2008). Effect of *Withania somnifera* on insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 102: 498–503.

Arseculeratne SN, Gunatilaka AA, Panabokke RG (1985). Studies of medicinal plants of Sri Lanka. Part 14: Toxicity of some traditional medicinal herbs. J Ethnopharmacol. 13: 323–335.

Auddy B, Hazra J, Mitra A, Abedo B, Ghosal S (2008). A standardized *Withania somnifera* extract significantly reduces stress-related parameters in chronically stressed humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled dtudy. Jana. 11: 50–56.

Bhat J, Damle A, Vaishnav PP, Albers R, Joshi M, Banerjee g (2010). In vivo enhancement of natural killer cell activity through tea fortified with Ayurvedic herbs. Phytother Res. 24: 129–135.

Bhattacharya SK, Kumar A, Ghosal S (1995). Effects of glycowithanolides from *Withania somnifera* on an animal model of Alzheimer's disease and pertubed central cholinergic markers of cognition in rats. Phytother Res. 9: 110–113.

Chatterjee S, Srivastava S, Khalid A, Singh N, Sangwan RS, Sidhu OP, Roy R, Khetrapal CL, Tuli R (2010). Comprehensive metabolic fingerprinting of *Withania somnifera* leaf and root extracts. Phytochemistry. 71: 1085–1094.

Chaurasiya ND, Uniyal GC, Lal P, Misra L, Sangwan NS, Tuli R, Sangwan RS (2008). Analysis of withanolides in root and leaf of *Withania somnifera* by HPLC with photodiode array and evaporative light scattering detection. Phytochem Anal. 19: 148–154.

Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D (2000). Randomized double blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 27: 1365–1372.

Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D (2004). A 32-week randomized, placebo-controlled clinical evaluation of RA-11, an Ayurvedic drug, on osteoarthritis of the knees. J Clin Rheumatol. 10: 236–245.

Cooley K, Szczurko O, Perri D, Mills EJ, Bernhardt B, Zhou Q, Seely D (2009). Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. PLoS One. 4: e6628.

Dasgupta A, Peterson A, Wells A, Actor JK (2007). Effect of Indian Ayurvedic medicine Ashwagandha on measurement of serum digoxin and 11 commonly monitored drugs using immunoassays: study of protein binding and interaction with Digibind. Arch Pathol Lab Med. 131: 1298–1303.

Dasgupta A, Tso G, Wells A (2008). Effect of Asian ginseng, Siberian ginseng, and Indian ayurvedic medicine Ashwagandha on serum digoxin measurement by Digoxin III, a new digoxin immunoassay. J Clin Lab Anal. 22: 295–301.

Dhar RS, Verma V, Suri KA, Sangwan RS, Satti NK, Kumar A, Tuli R, Qazi GN (2006). Phytochemical and genetic analysis in selected chemotypes of *Withania somnifera*. Phytochemistry. 67: 2269–2276.

Diwanay S, Chitre D, Patwardhan B (2004). Immunoprotection by botanical drugs in cancer chemotherapy. J Ethnopharmacol. 90: 49–55.

Ganzera M, Choudhary MI, Khan IA (2003). Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 74: 68–76.

Ghosal S, Kaur R, Bhattacharya SK (1988). Chemistry and bioactivity of sitoindosides IX and X. Planta Med. 54: 561.

Ghosal S, Lal J, Srivastava R. (1989). Immunomodulatory and CNS effects of sitoindosides IX and X, two new glycowithanolides from *Withania somnifera*. Phytother Res. 3: 201–206.

Gupta AP, Verma RK, Misra HO, Gupta MM (1996). Quantitative determination of withaferin A in different plant parts of *Withania somnifera* by TLC densitometry. Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences. 18: 788–790.

Gupta GL, Rana AC (2007). *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review. Pharmacognosy Reviews. 1: 129–136.

Jatwa R, Kar A (2009). Amelioration of metformin-induced hypothyroidism by *Withania somnifera* and Bauhinia purpurea extracts in Type 2 diabetic mice. Phytother Res. 23: 1140–1145.

Kaul MK, Kumar A, Ahuja A, Mir BA, Suri KA, Qazi GN (2009). Production dynamics of Withaferin A in *Withania somnifera* (L.) Dunal complex. Nat Prod Res. 23: 1304–1311.

Khajuria RK, Suri KA, Gupta RK, Satti NK, Amina M, Suri OP, Qazi GN (2004). Separation, identification, and quantification of selected withanolides in plant extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – positive ion electrospray ionisation-mass spectrometry. J Sep Sci. 27: 541–546.

Khanna KL, Schwarting AE, Bobbitt JM (1962). The occurrence of isopelletierine in *Withania somnifera*. J Pharm Sci. 51: 1194.

Khanna KL, Schwarting AE, Rother A, Bobbitt JM (1961). Occurrence of tropine and pseudotropine in *Withania somnifera*. Lloydia. 24: 179–181.

Krishnamurthy MN, Telles S (2007). Assessing depression following two ancient Indian interventions: effects of yoga and ayurveda on older adults in a residential home. J Gerontol Nurs. 33: 17–23.

Kuboyama T, Tohda C, Zhao J, Nakamura N, Hattori M, Komatsu K (2002). Axon- or dendrite-predominant outgrowth induced by constituents from Ashwagandha. Neuroreport. 13: 1715–1720.

Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, Gandage SG, Patwardhan B (1991). Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Ethnopharmacol. 33: 91–95.

Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Sitaraman R, Rajagopalan V, Janaki K, Revathi R, Venkataraghavan S (1980). Effect of ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal) on the process of ageing in human volunteers. J Res Ayurveda Siddha. 1: 247–258.

Leary JD, Bobbitt JM, Rother A, Schwarting AE (1964). Structure and synthesis of the alkaloid anahygrine. Chem Ind. (London): 283–284.

Malhotra CL, Mehta VL, Das PK, Dhalla NS (1965). Studies on *Withania-ashwagandha*, Kaul. V. The effect of total alkaloids (ashwagandholine) on the central nervous system. Indian J Physiol Pharmacol. 9: 127–136.

Malik F, Kumar A, Bhushan S, Mondhe DM, Pal HC, Sharma R, Khajuria A, Singh S, Singh G, Saxena AK, Suri KA, Qazi GN, Singh J (2009). Immune modulation and apoptosis induction: Two sides of antitumoural activity of a standardised herbal formulation of *Withania somnifera*. Eur J Cancer. 45: 1494–1509.

Malik F, Singh J, Khajuria A, Suri KA, Satti NK, Singh S, Kaul MK, Kumar A, Bhatia A, Qazi GN (2007). A standardized root extract of *Withania somnifera* and its major constituent withanolide-A elicit humoral and cell-mediated immune responses by up regulation of Th1-dominant polarization in BALB/c mice. Life Sci. 80: 1525–1538.

Manjunath NK, Telles S (2005). Influence of Yoga and Ayurveda on self-rated sleep in a geriatric population. Indian J Med Res. 121: 683–690.

Mathur R, Gupta SK, Singh N, Mathur S, Kochupillai V, Velpandian T (2006). Evaluation of the effect of *Withania somnifera* root extracts on cell cycle and angiogenesis. J Ethnopharmacol. 105: 336–341.

Matsuda H, Murakami T, Kishi A, Yoshikawa M (2001). Structures of withanosides I, II, III, IV, V, VI, and VII, new withanolide glycosides, from the roots of Indian *Withania somnifera* DUNAL. and inhibitory activity for tachyphylaxis to clonidine in isolated guinea-pig ileum. Bioorg Med Chem. 9: 1499–1507.

Mikolai J, Erlandsen A, Murison A, Brown KA, Gregory WL, Raman-Caplan P, Zwickey HL (2009). In vivo effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on the activation of lymphocytes. J Altern Complement Med. 15: 423–430.

Mirjalili MH, Moyano E, Bonfill M, Cusido RM, Palazon J (2009). Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. Molecules. 14: 2373–2393.

Mishra LC, Singh BB, Dagenais S (2000). Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev. 5: 334–346.

Misra L, Mishra P, Pandey A, Sangwan RS, Sangwan NS, Tuli R (2008). Withanolides from *Withania somnifera* roots. Phytochemistry. 69: 1000–1004.

Monograph. *Withania somnifera* (2004). Altern Med Rev. 9: 211–214.

Panda S, Kar A (1998). Changes in thyroid hormone concentrations after administration of ashwagandha root extract to adult male mice. J Pharm Pharmacol. 50: 1065–1068.

Panda S, Kar A (1999). *Withania somnifera* and *Bauhinia purpurea* in the regulation of circulating thyroid hormone concentrations in female mice. J Ethnopharmacol. 67: 233–239.

Patil D, Gautam M, Jadhav U, Mishra S, Karupothula S, Gairola S, Jadhav S, Patwardhan B (2010). Physicochemical stability and biological activity of *Withania somnifera* extract under real-time and accelerated storage conditions. Planta Med. 76: 481–488.

Prasad S, Malhotra CL (1968). Studies on *Withania ashwagandha* Kaul. VI. The effect of the alkaloidal fractions (acetone, alcohol and water soluble) on the central nervous system. Indian J Physiol Pharmacol. 12: 175–181.

Ray AB, Gupta M (1994). Withasteroids, a growing group of naturally occurring steroidal lactones. Herz W, Kirby GW, Moore RE, Steglich W, Tamm C (eds.) In: Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Volume 63. Springer-Verlag, Wien New York, pp. 1-106.

Rege NN, Thatte UM, Dahanukar SA (1999). Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. Phytother Res. 13: 275–291.

Rother A, Bobbitt JM, Schwarting AE (1962). Structure and synthesis of the alkaloid anaferine. Chem Ind. (London): 654–655.

Sharada AC, Emerson Solomon F, Uma Devi C (1993). Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. Int J Pharmacog. 31: 205–212.

Sharada AC, Solomon FE, Devi PU, Udupa N, Srinivasan KK (1996). Antitumor and radiosensitizing effects of withaferin A on mouse Ehrlich ascites carcinoma in vivo. Acta Oncol. 35: 95–100.

Sharma S, Dahanukar S, Karandikar SM (1986). Effects of long-term administration of the roots of ashwagandha (*Withania somnifera*) and shatavari (*Asparagus racemosus*) in rats. Indian Drugs. 23: 133–139.

Sriranjini SJ, Pal PK, Devidas KV, Ganpathy S (2009). Improvement of balance in progressive degenerative cerebellar ataxias after Ayurvedic therapy: a preliminary report. Neurol India. 57: 166–171.

Srivastava P, Tiwari N, Yadav AK, Kumar V, Shanker K, Verma RK, Gupta MM, Gupta AK, Khanuja SP (2008). Simultaneous quantification of withanolides in *Withania somnifera* by a validated high-performance thin-layer chromatographic method. J AOAC Int. 91: 1154–1161.

Subbaraju GV, Vanisree M, Rao CV, Sivaramakrishna C, Sridhar P, Jayaprakasam B, Nair mg (2006). Ashwagandhanolide, a bioactive dimeric thiowithanolide isolated from the roots of *Withania somnifera*. J Nat Prod. 69: 1790–1792.

Teuscher E und Lindequist U (2010). Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Udayakumar R, Kasthurirengan S, Mariashibu TS, Rajesh M, Anbazhagan VR, Kim SC, Ganapathi A, Choi CW (2009). Hypoglycaemic and Hypolipidaemic Effects of *Withania*

somnifera Root and Leaf Extracts on Alloxan-Induced Diabetic Rats. Int J Mol Sci. 10: 2367–2382.

Usha PR, Naidu MU, Raju YS (2003). Evaluation of the antiretroviral activity of a new polyherbal drug (Immu-25) in patients with HIV infection. Drugs R D. 4: 103–109.

van der Hooft CS, Hoekstra A, Winter A, de Smet PA, Stricker BH (2005). [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha]. Ned Tijdschr Geneeskd. 149: 2637–2638.

Venkataraghavan S, Seshadri C, Sundaresan TP, Revathi R, Rajagopalan V, Janaki K (1980). The comparative effect of milk fortified with aswagandha, aswagandha and purnanava in children – a double blind study. J Res Ayurveda Siddha. 1: 370–385.

WHO (2009). Radix Withaniae. In: WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 4. 373–391.

Wink M, van Wyk B-E, Wink C (2008). Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Ziauddin M, Phansalkar N, Patki P, Diwanay S, Patwardhan B (1996). Studies on the immunomodulatory effects of Ashwagandha. J Ethnopharmacol. 50: 69–76.

6 *Galega officinalis* L. (Geißraute)

6.1 Ergebnis

Über die Verwendung von Galega officinalis L. (Geißraute) als Lebensmittel oder in Lebensmitteln liegen keine Informationen vor. Im Internet wird Herba Galegae aufgrund der ihm zugeschriebenen blutzuckersenkenden Wirkung zur unterstützenden Behandlung von Diabetes mellitus und als natürlicher Appetitzügler in Form von Kraut oder Kapseln zur Teezubereitung beworben.

Aufgrund der möglichen pharmakologischen Wirkung und von Hinweisen aus Tierstudien auf toxische Wirkungen kann nicht von einer sicheren Verwendung von Zubereitungen aus *Galega officinalis* L. in Lebensmitteln ausgegangen werden. Aufgrund der beworbenen Anwendungsbereiche und der bekannten hypoglykämischen Wirkung von Guanidinderivaten im Arzneimittelbereich ergibt sich insbesondere für Diabetiker ein mögliches Risiko. Es wird daher empfohlen, *Galega officinalis* L. zur Aufnahme in den Teil C des Anhangs III der Verordnung Nr. 1925/2006/EG vorzuschlagen.

6.2 Stellungnahme

6.2.1 Identität der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung (USDA, 2011; Bisset und Wichtl, 2001)

- Ordnung: *Fabales* (Schmetterlingsblütler)
- Familie: *Fabaceae* (Hülsenfrüchtler)
- Gattung: *Galega* L.
- Art: *Galega officinalis* L. (Geißraute)
- Synonyme: *Accoromba tricolor, Callotropis tricolor, Galega patula, G. Persica vulgaris, G. Coronilloides*
- Gebräuchliche Bezeichnungen: Bockshornkraut, Fleckenkraut, Geissklee, Pockenraute, Suchtkraut, Ziegenraute (englisch: Goat's rue, French lilac, French honeysuckle, Italian fitch, Professor-weed)
- Gegenstand der Bewertung: oberirdische Pflanzenteile sowie Extrakte
- Geographische Herkunft: östlicher Mittelmeerraum, südliches Mitteleuropa, Süd- und Osteuropa bis Vorderasien, Importe aus Bulgarien, Polen, Ungarn.
- Anbau- und Erntebedingungen: früher häufig als Heil- und Zierpflanze angebaut, in West- und Süditalien als Futterpflanze kultiviert.

6.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Aus getrockneten, während der Blütezeit gesammelten oberirdischen Teilen von *Galega* officinales L. bestehendes Geißrautenkraut wird zu therapeutischen Zwecken angewendet (BGA/BfArM Kommission E, 1993).

Produktionsverfahren zur Herstellung von oder zur Verwendung in Lebensmitteln sind nicht bekannt.

6.2.3 Chemische Zusammensetzung

Schäfer und Stein (1967) haben die Gehalte der Inhaltsstoffe Galegin, 4-Hydroxygalegin und (+)-Peganin in den Blättern von *Galega officinalis* L.-Pflanzen analyisiert. Die Gehalte dieser Inhaltsstoffe werden als variabel über den Zeitraum vom Knospenstadium bis zur Samenreife beschrieben, wobei die Variabilität des Gehaltes an Galegin geringer ist als die des Peganingehaltes. Das Untersuchungsmaterial wurde an acht Terminen von 24 Zuchtstämmen geerntet. Bezogen auf lufttrockene Blattmasse wurden Galegin-Gehalte zwischen 362 und 825 mg-% (entspricht 36,2–82,5 mg/kg) und (+)-Peganin-Gehalte zwischen 10 und 290 mg-% (1,0–29 mg/kg) nachgewiesen. Für 4-Hydroxygalegin wurden ebenfalls variierende Gehalte gemessen. Zwischen Galegin und Hydroxygalegin wurden signifikante Korrelationen gefunden.

Von Galegin abgeleitet ist das als Arzneimittel zugelassene Antidiabetikum Metformin (Dimethyl-Biguanid) (Bailey und Day, 2004).

Als weitere Inhaltsstoffe sind Flavonoide (in den Blüten), Tannine, Saponine und Chromsalze beschrieben (Bisset und Wichtl, 2001). Das Spurenelement Chrom wurde mit einem mittleren Gehalt von 3,7 ppm in getrocknetem und homogenisiertem Pflanzenmaterial (*Galega officinalis*, Herb et Sem.) nachgewiesen (Müller, Diemann, Sassenberg, 1988).

6.2.4 Spezifikation

Über die Spezifikation von *Galega-officinalis*-Zubereitungen liegen keine Informationen vor.

6.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanze und der pflanzlichen Zubereitungen

Über die Stabilität von *Galega officinalis*-Zubereitungen (vgl. Abschnitt 6.2.7) liegen keine Informationen vor.

6.2.6 Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Über eine Verwendung von *Galega officinalis* L. als Lebensmittel oder in Lebensmitteln in Deutschland liegen keine Informationen vor.

6.2.7 Andere Verwendungszwecke

Gemäß der Bewertung der BGA/BfArM-Kommission E (1993) werden Zubereitungen aus *Galegae officinalis herba* (Geißrautenkraut) „als harntreibendes Mittel sowie zu unterstützenden Behandlung der Zuckerkrankheit angewendet. In Kombinationen werden Zubereitungen aus Geißrautenkraut auch zur Anregung der Nebennieren und der Bauchspeicheldrüse, bei ‚Drüsenstörungen', zur ‚Blutreinigung', als Mesenchym-entschlackendes Mittel, bei Sekretionsstörungen des Magen-Darm-Traktes, Gärungs- und Fäulnisdyspepsien, Roemheld-Syndrom, Diarrhoe, Dysbakterie im Bereich des Dickdarms, zur Steigerung der Milchbildung, in der Umstimmungstherapie, als Leberschutztherapie, bei ‚Status lymphaticus' sowie bei exsudativer Diathese verwendet."

Im Internet wird „Herba Galegae" in Form von Teekraut oder in Kapselform als Mittel gegen Übergewicht beworben. Es soll den Blutzuckerspiegel senken und dadurch das Hungerge-

fühl dämpfen sowie den Stoffwechsel und die Verdauung aktivieren (http://www.philognosie.net/index.php/Tip/tipview/604/ [Stand: 29.02.2012]).

Bever und Zahndt (1979) ordnen *Galega officinalis* L. der Gruppe von Pflanzen mit bestätigter hypoglykämischer Wirkung und identifizierten aktiven Inhaltsstoffen zu. Danach ist der für die Wirkung verantwortliche Inhaltsstoff das in den Samen enthaltene Guanidin-Derivat Galegin (Isoamylen-Guanidin). Galegin aus *Galega officinalis* L. wurde in den 1920er Jahren aufgrund der blutzuckersenkenden Wirkung als Antidiabetikum eingesetzt (Müller und Reinwein, 1927).

Guanidinderivate (Biguanide, v.a. Metformin) gelten auch heute noch als medikamentöse First-line-Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus.

Der hypoglykämische Effekt von Galegin wurde in Alloxan-induzierten diabetischen Mäusen gezeigt. Nach einer Gabe von 30 mg/kg KG Galeginsulfat über eine Magensonde wurde eine ca. 30-prozentige Blutzuckersenkung festgestellt (Petricic und Kalodera, 1982).

6.2.8 Bewertungen und Einstufungen durch andere Gremien

Die Kommission E des BGA/BfArM stellte fest, dass die Wirksamkeit von *Galega officinalis herba* bei den beanspruchten Anwendungsgebieten (vgl. Abschnitt 6.2.7) nicht belegt und daher eine therapeutische Anwendung als Arzneimittel bei Diabetes mellitus angesichts der Schwere der Erkrankung und der wirksamen therapeutischen Alternativen nicht zu vertreten ist (BGA/BfArM Kommission E, 1993).

Die „Agence française de sécurité sanitaire des aliments“ (AFFSA) kommt nach Prüfung der ihr vorgelegten Unterlagen zu dem Ergebnis, dass insbesondere die Daten zu den toxischen Inhaltsstoffen und deren Verteilung in der Pflanze sowie zum Metabolismus nach Nahrungsaufnahme (nicht zuletzt über die Muttermilch) und zu den toxischen Wirkungen nicht ausreichen, um die Sicherheit von *G. officinalis* zur Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel zu belegen. Zudem sind in jedem Einzelfall zur Bewertung der Pflanze und ihrer Zubereitungen Angaben zur Spezifikation erforderlich (AFFSA, 2010).

6.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Über die Exposition gegenüber den im Abschnitt 6.2.7 genannten *Galegae officinalis herba*-Zubereitungen liegen keine Daten vor.

Geißrautenkraut („Herba Galegae“) wird im Internet als Teekraut zur Zubereitung eines Teeaufgusses beworben. Für die Zubereitung wird empfohlen, pro Tasse einen gehäuften Teelöffel Geißrautenkraut mit heißem Wasser zu übergießen, fünf Minuten ziehen zu lassen und eine Tasse jeweils vor den Mahlzeiten, beginnend mit dem Frühstück, in kleinen Schlucken zu trinken (http://www.philognosie.net/index.php/Tip/tipview/604/ [Stand: 29.02.2012])

6.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

6.2.10.1 Studien an Wiederkäuern

In Südfrankreich wurden im Sommer 1979 und 1980 bei 67 von 329 Schafen letale Vergiftungen festgestellt, die auf Fütterung mit frisch geschnittenen oder mit Heu von Grünlandpflanzen, die mit *Galega officinalis* L. kontaminiert waren, zurückgeführt wurden. Nach einer

Latenzphase von 18 bis 24 Stunden traten impressive Dyspnoe und Asphyxie auf. In den Post-mortem-Untersuchungen wurden voluminöse Hydrothoraxe beobachtet (Puyt et al., 1981).

Gresham und Booth (1991) berichteten über Ausbrüche von Geißrautenkraut-Vergiftungen im Sommer 1989 und im Frühjahr 1990 auf einem Grasfeld in Essex, UK. Im Juni 1989 starben acht von 200 Mutterschafen innerhalb von 12 Stunden, vier weitere nach dem Transport auf ein anderes Feld innerhalb der nächsten 24 Stunden. Von Dezember bis Februar grasten Schafsböcke auf demselben Feld, die keine Krankheitssymptome zeigten. Nach Düngung des Feldes wurden im März 1990 erneut 83 Muttertiere auf das Feld geführt, von denen innerhalb von ein bis zwei Tagen vier Tiere sowie in den darauffolgenden 24 Stunden weitere vier Tiere starben. Die Nekropsie von vier der 1989 und einem der 1990 verstorbenen Schafe ergab Belege für Lungenstau (gross pulmonary congestion) und Hydrothorax sowie ausgeprägte subkutane Ödeme, renale Kongestion und haemorrhagisches ventrikuläres Myocardium. Am Rand des Grasfeldes waren Geißrautenkräuter identifiziert worden.

Dieselben klinischen Effekte wurden in Fütterungsstudien an Mutterschafen, darunter trächtige, mit luftgetrocknetem, zerkleinertem Material von *G.-officinalis*-Pflanzen bereits bei Dosierungen ab 0,8 g/kg KG/Tag beobachtet (Keeler et al., 1986). Die in dieser Studie gefundenen Hinweise darauf, dass durch tägliche Verdoppelung der Ausgangsdosis bis zu 5–10fach höheren Dosierungen über 4–5 Tage eine Adaption an das *Galega*-Toxin möglich ist, wurden in einer weiteren Studie von Kehler et al. (1988) nicht bestätigt. In dieser Studie wurde gezeigt, dass die individuelle Suszeptibilität der Tiere gegenüber klinischen und pathologischen Wirkungen von *G.-officinalis*-Pflanzen sehr unterschiedlich ist. So zeigte eine 2,5-fache Steigerung der Dosis, die in einigen Tieren schwere klinische und pathologische Effekte auslöste, bei anderen Tieren keine Wirkung.

Die toxische Wirkung von *Galega officinalis* L. wurde von Schreiber et al. (1962) auf die Inhaltsstoffe Galegin (3-Methyl-but-2-enylguanidin-[1]), 4-Hydroxygalegin und Peganin, das Hauptalkaloid in *Galega officinalis* L., zurückgeführt.

Eine an Schafen mit einer Gabe intraperitoneal injiziertem synthetisiertem Galeginsulfat durchgeführte Studie zeigte letale toxische Wirkungen bei Dosierungen von 37,5 und 40 mg/kg KG (Huxtable et al., 1993).

6.2.10.2 Studien an Nagern

In einer akuten oralen Toxizitätsstudie mit einem aus den oberirdischen Bestandteilen der blühenden Pflanze gewonnenen Trockenextrakt mit ca. 2 % Galegin wurde bei Mäusen eine LD_{50} von 4,36 g/kg (4,36 g Extrakt entspricht etwa 28 g des getrockneten Krauts) und mit isoliertem Galeginsulfat eine LD_{50} von 0.122 g/kg ermittelt (Petricic und Kalodera, 1982).

In Mäusen mit durch Alloxan induziertem *Diabetes mellitus* induzierte die Gabe eines Extraktes aus *Galega officinalis* L. (1,1 g/kg KG) über eine Magensonde eine Blutzuckersenkung von 16,5–32 % (Petricic und Kalodera, 1982). Diese Konzentration entspricht einem Viertel der LD_{50} und 1,1 g Extrakt entspricht 7 g des getrockneten Krauts.

Rasekh et al. (2008) haben eine akute und eine subchronische Toxizitätsstudie mit getrockneten und zermahlenen oberirdischen Pflanzenteilen von *Galegae officinalis* L. an Wistar-Ratten durchgeführt. In der akuten Studie erhielten die aus jeweils 5 männlichen bzw. weiblichen Tieren bestehenden Testgruppen das in Wasser gelöste *G.-officinalis*-Mehl in Dosierungen von 0,5, 1, 2,5 oder 5 g/kg KG. Es wurden auch bei den Tieren mit der Höchstdosis (5 g/kg KG) keine toxischen Wirkungen beobachtet. In den histopathologischen Untersu-

chungen wurden bei einigen Tieren der Gruppen mit der Höchstdosis wenige rote Flecken beobachtet, die auf Lungen-Hämorrhagie hindeuten könnten.

In der 90-tägigen subchronischen Studie wurden insgesamt 60 Ratten, aufgeteilt auf eine Kontrollgruppe und drei Testgruppen mit jeweils sechs weiblichen und sechs männlichen Tieren, untersucht. Die Tiere der Testgruppen erhielten Futterrationen mit *G. officinalis* in Konzentrationen von 0,1–0,15 %, 1–1,5 % oder 2–3 % (w/w). Auf der Basis der täglichen Nahrungsaufnahme der Tiere wurden so Dosierungen von ca. 0,1, 1 und 2 g/kg KG erreicht. Mit den Blutproben der Tiere wurden hämatologische und biochemische Untersuchungen durchgeführt. Leber und Lungen von jeweils drei männlichen und weiblichen Tieren der Testgruppen wurden histopathologisch untersucht. Bei den weiblichen Tieren aller Testgruppen wurden eine signifikante Hypokalzämie sowie stark erhöhte Werte für Kreatinphosphokinase und Laktatdehydrogenase, die Indikatoren einer Myopathie, festgestellt. Bei den männlichen Tieren der 1- und der 2 g/kg KG-Gruppe und bei den weiblichen Tieren der 2 g/kg KG-Gruppe waren die relativen Lebergewichte gegenüber denen der Kontrollgruppe um 15–20 % erhöht. Eine Ursache dafür könnten nach Ansicht der Autoren die in der mikroskopischen Analyse beobachteten sinusoidalen Leberstauungen sein. In den hämatologischen und biochemischen Untersuchungen zeigten sich bei einer großen Zahl der untersuchten Parameter inkonsistente Abweichungen. Signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Werte der Differential-Leukozyten (WBC) und die Zahl der Blutplättchen bei den männlichen Ratten der 1 g/kg KG-Gruppe, was die Autoren der Studie als möglichen Hinweis auf toxische Effekte auf das Knochenmark interpretieren, zu dessen Bestätigung sie allerdings weitere Studien als notwendig erachten. Die Autoren deuten die Studienergebnisse auch als Hinweise auf signifikante Veränderungen der Leberfunktion. Die bei den männlichen Tieren der 2 g/kg KG-Gruppe gefundene leichte, aber signifikante Reduzierung des Harnstoffs bewerten sie als Folge einer Leberschädigung, die bei den Tieren beider Geschlechter der 1 g/kg KG- und der 2 g/kg KG-Gruppe signifikant erhöhten Cholesterolwerte sehen sie als möglichen Indikator für ein Versagen der Leberfunktion, die signifikant erhöhten Bilirubin- und die signifikant reduzierten Albuminwerte der männlichen Tiere der 2 g/kg KG-Gruppe und der weiblichen Tiere der 1 g/kg KG-Gruppe als Bestätigung für Veränderungen der Leberfunktion. Erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST, ALP) wurden allerdings in der Studie nicht ermittelt. Auch wurden keine Läsionen im Lebergewebe gefunden. Daraus schließen die Autoren, dass durch *G. officinalis* Veränderungen der Leberfunktion verursacht werden, die Schwankungen in den untersuchten Parametern zur Folge haben. Zur Aufklärung der die Veränderungen auslösenden Mechanismen halten sie weitergehende Untersuchungen der Stoffwechselenzyme und/oder elektronenmikroskopische Bestimmungen der Leber für notwendig. In den mikroskopischen Untersuchungen der Lunge wurde bei einer männlichen Ratte aus der 0,1 g/kg KG-Gruppe eine Hämorrhagie gefunden. In einigen Fällen wurden intraalveolare Neutrophile und alveolare Ödeme sowie Kupffer-Zellhypertrophien gefunden, die von minderschwerem Ausmaß und deshalb von den Autoren als toxikologisch nicht signifikant bewertet wurden. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass einige der auf die subchronische orale Verabreichung von getrocknetem *G.-officinalis*-Kraut an die Versuchstiere zurückzuführenden signifikanten klinischen und pathologischen Veränderungen die Vermutung unterstützen, dass Leber und Lunge der Tiere beider Geschlechter die Zielorgane sind, der die toxische Wirkung auf die Leber auslösende Mechanismus jedoch nicht bekannt ist. Aufgrund der Ergebnisse der Studie wollen die Autoren nicht ausschließen, dass *Galega officinalis* auch auf Säugetiere oral toxisch wirken könnte.

6.2.10.3 Humanstudien

Publizierte Hinweise auf toxische Wirkungen beim Menschen liegen nicht vor.

6.2.11 Risikocharakterisierung

Es liegen nur wenige Tierstudien vor, die die Toxizität von *Galega officinalis* L. untersucht haben. Deren Ausagekraft ist zudem begrenzt (AFFSA, 2010) und nicht geeignet, einen NOAEL abzuleiten.

Es ist nicht bekannt, ob die in den Tierstudien gezeigte toxische Wirkung von *Galega officinalis* L. auch beim Menschen auftritt. Die Verträglichkeit von *Galega-officinalis*-Zubereitungen ist nicht belegt. Die in einer Tierstudie ermittelte akute letale Dosis eines Extraktes aus den oberirdischen Teilen der blühenden Pflanze entspricht 28 g des getrockneten Krauts je kg KG. Bei einem 60 kg schweren Menschen entspricht dies 1,68 kg des getrockneten Krauts. In einer anderen Studie wurden bis zu einer Menge von 5 g/kg KG (entspricht 300 g bei einem 60 kg schweren Menschen) keine akut toxischen Wirkungen gefunden. Aus einer subchronischen Tierstudie mit Aufnahmemengen des getrockneten Krauts von 0,1 bis 2 g/kg KG ergeben sich Hinweise auf toxische Wirkungen auf Leber und Lungen. Diese Studie ist aber nicht geeignet, toxikologische Grenzwerte abzuleiten. Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität sind nicht verfügbar.

Der Inhaltsstoff Galegin soll blutzuckersenkende Wirkung haben und wurde in den 1920er-Jahren aufgrund dieser Wirkung als Antidiabetikum eingesetzt. Die pharmakologische Wirksamkeit des Krauts ist jedoch nicht belegt. In einem Tierversuch konnte ein Extrakt, der einer Ausgangsmenge des getrockneten Krauts von 7 g/kg KG entspricht, den Blutzucker in diabetischen Mäusen um 16,5–32 % senken. Eine Gefährdung für Diabetiker durch die Einnahme des Krauts könnte daher möglich sein.

Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Es ist unwahrscheinlich, dass das Kraut von *Galega officinalis* L. von größeren Bevölkerungsgruppen über einen längeren Zeitraum eingenommen wurde. Damit kann eine *presumption of safety*, wie sie in der EFSA-Leitlinie definiert ist, nicht angenommen werden.

6.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aufgrund der verfügbaren Daten kann nicht von einer sicheren Verwendung von *Galega-officinalis*-Zubereitungen als Lebensmittel ausgegangen werden. Dementsprechend wird eine Aufnahme in den Teil C des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 empfohlen.

6.4 Referenzen

AFFSA (2010). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la sécurité d'emploi d'une plante (*Galega officinalis*) dans les compléments alimentaires. Afssa – Saisine n° 2010-SA-0022, Maisons-Alfort, le 7 juin 2010.

Bailey CJ, Day D (2004). Metformin: its botanical background. Practical Diabetes Int. 21 (3): 115–117.

Bever BO, Zahnd GR (1979). Plants with oral hypoglycaemic action. Quart J Crude Drug Res. 17 (3–4): 139–196.

BGA/BfArM Kommission E (1993). Monographie *Galega officinalis* herba (Geißrautenkraut). Bundesanzeiger 180, 24.09.1993.

Bisset NG, Wichtl M (2001). Herbal drugs and phytopharmaceuticals. medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.

Gresham ACJ, Booth K (1991). Poisoning of sheep by goat's rue. Veterinary Record. 129: 197–198.

Huxtable CR, Dorling PR, Colegate SM (1993). Identification of galegine, an isoprenyl guanidine, as the toxic principle of *Schoenus asperocarpus* (poison sedge). Australian Veterinary Journal. 70 (5): 169–171.

Keeler RF, Johnson AE, Stuart LD, Evans JO (1986). Toxicosis from and possible adaptation to *Galega officinalis* in sheep and the relationship to verbesina encelioides Toxicosis. Vet Hum Toxico. 28 (4): 309–315.

Keeler RF, Evans JO (1988). Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to *Galega officinalis* L. Vet Hum Toxicol. 30 (5): 420–423.

Müller A, Diemann E, Sassenberg P (1988). Chromgehalt von Heilpflanzen gegen Diabethes mellitus Typ II. Naturwissenschaften. 75: 155–156.

Müller H, Rheinwein H (1927). Pharmacology of galegin. Arch Exp Pathol Pharmalkol. 125: 212–228.

Petricic J, Kalodera Z (1982). Galegin in goat's rue herb: Its toxicity, antidiabetic activity and content determination. Acta Pharm Jugosl. 32: 219–223.

Puyt JD, Faliu L, Keck G, Gedfrain JC, Pinault L, Tainturier D (1981). Fatal poisoning of sheep by *Galega officinalis*. Vet Hum Toxicol. 23 (6): 410–412.

Rasekh HR, Nazari P, Kamli-Nejad M, Hosseinzadeh L (2008). Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats. Journal of Ethnopharmacology. 116: 21–26.

Schäfer J, Stein M (1967). Über die Variabilität von Inhaltsstoffen in der Geißraute (*Galega officinalis* L.). Naturwissenschaften. 54 (8): 205.

Schreiber K, Aurich O, Pufahl K (1962). Isolierung von (+)-Peganin aus der Geißraute, *Galega officinalis* L. Arch Pharm. 295 (4): 271–275.

USDA Natural Resources Conservation Service (2011). Classification Report. http://plants.usda.gov/java/profile?symbol=GAOF (Stand: 29.02.2012).

7 *Pueraria lobata* (Willdenow) Ohwi (Kudzuwurzel)

7.1 Ergebnis

Es liegen keine Berichte über schädliche Wirkungen des Wurzelpulvers von *P. lobata* bzw. der daraus hergestellten Extrakte in den wenigen, Europäern zugänglichen Studien am Menschen, aus der Anwendung in Nahrungsergänzungsmitteln in Mengen bis 18 g (wie auch in der Anwendung in der Traditionellen chinesischen Medizin bekannt) sowie als Bestandteil von Sportlernahrungsmitteln vor.

Wesentliche Inhaltsstoffe sind Isoflavone, insbesondere Daidzein, Puerarin und Daidzin sowie eine Reihe strukturverwandter Isoflavone. Daneben kommen auch Pterocarpane, Coumestane und Saponine vor. Bei einer täglichen Aufnahmemenge von 2 bzw. 18 g pro Tag *P.-lobata*-Wurzeln bzw. entsprechender Zubereitungen werden 100 mg bzw. 900 mg Isoflavone pro Tag zusätzlich aufgenommen; mit einem Präparat, in dem die Isoflavone aufkonzenriert wurden, werden mehr als 290 mg Isoflavone pro Tag zusätzlich aufgenommen. Dem steht die in Europa übliche Aufnahmemenge für Isoflavone von 2 mg/Tag (SKLM, 2006) mit der Nahrung gegenüber. Der Verzehr dieser Isoflavon-haltigen Präparate führt daher zu einer mindestens 50-fach erhöhten Aufnahme an Isoflavonen, im Extremfall sogar zu einer 450-fach höheren Aufnahme.

P.-lobata-Wurzeln wurden vor dem 15. Mai 1997 gemäß der Novel-Food-Verordnung (VO [EG] Nr. 258/97) in der EU nicht in nennenswerter Menge als Lebensmittel verwendet. Daher sind *Pueraria-lobata*-Wurzeln als Novel Food anzusehen. Nur eine Verwendung von *Pueraria-lobata*-Wurzeln in Nahrungsergänzungsmitteln war vor dem 15. Mai 1997 bekannt. Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor, auch nicht aus Ländern außerhalb der EU, insbesondere aus dem asiatischen Raum. Daten, die belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind, sind nicht verfügbar. Daher kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse nicht bei der gesundheitlichen Bewertung der Wurzeln von *Pueraria lobata* angewendet werden.

Toxikologische Untersuchungen von *P.-lobata*-Wurzelextrakten ergaben keine Anzeichen für gesundheitliche Gefährdungen. Auch für Puerarin als mengenmäßig wichtiger Bestandteil liegen keine Belege für schädliche Wirkungen vor. Für Genistein bestehen in den Mengen, die mit bis zu 18 g eines Wurzelpulvers verzehrt werden, keine Bedenken. In einzelnen *In-vitro*-Tests wurden mutagene Wirkungen für Coumestrol und Genistein nachgewiesen, wobei sich mutagene Wirkungen *in vivo* (tierexperimentell) zumindest für Genistein nicht bestätigen ließen.

Für Isoflavone und Coumestane sind estrogene Eigenschaften nachgewiesen worden. Die abschließende Beurteilung des Effektes von Isoflavonen auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. auf die Überlebenszeit bei Brustkrebspatientinnen ist derzeit nicht möglich (SKLM, 2006). Insbesondere postmenopausale Frauen sind eine mögliche Risikogruppe.

Aus tierexperimentellen Studien und *In-vitro*-Untersuchungen mit Isoflavonen ist die Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushalts bekannt. Es ist nicht geklärt, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können. Frauen in der Postmenopause sind bzgl. der Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushaltes möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt, da mit zunehmendem Alter das Risiko für subtherapeutische Schilddrüsenunterfunktionen zunimmt; alle Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion könnten ein erhöhtes Risiko haben.

Bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol (insbesondere aufgrund der postulierten Wirkung von *P.-lobata*-Wurzeln gegen zu hohen Alkoholkonsum) werden Enzyme gehemmt, die zu einem Anstieg an Acetaldehyd im Serum führen; ob damit ein erhöhtes Risiko für Neoplasmen im Bereich des Ösophagus, des Oropharynx und des Nasenraums verbunden sein könnte, ist nicht bekannt.

Mangels Daten sollten die Wurzeldroge von *P. lobata* und daraus hergestellte Extrakte vorsorglich nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden, ebenso sollten sie bis zum Vorliegen von weiteren Daten nicht von Kindern und auch nicht von Frauen in der postmenopausalen Phase verzehrt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen, die über bestimmte Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) abgebaut werden, sollte möglichst vermieden werden.

Die Sicherheitsbewertung der *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. der daraus hergestellten Zubereitungen anhand der verfügbaren Informationen führt auf Level A gemäß der Leitlinien der EFSA zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund vieler noch ungeklärter Fragen keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich ist.

Unklarheit besteht bezüglich folgender wichtiger Punkte:

- Dosisbereich, in dem pharmakologische und toxische Wirkungen auftreten
- Daten zur Exposition
- Ausmaß und Relevanz der Interaktionen von Inhaltsstoffen von *Pueraria-lobata*-Wurzeln mit bestimmten Cytochrom-P450-Isoenzymen und Arzneistoffen, die über diese CYP abgebaut werden
- Beurteilung der estrogenen Effekte der in *Pueraria-lobata*-Wurzeln enthaltenen Isoflavone, insbesondere bei postmenopausalen Frauen im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko, speziell bei längerfristigem Verzehr
- Beurteilung, ob *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. die darin enthaltenen Isoflavone den Haushalt von Wachstumshormonen und Schilddrüsenhormonen beim Menschen beeinflussen können
- weitere mögliche Wirkungen bei einer durch *P.-lobata*-Wurzeln stark erhöhten täglichen Aufnahmemenge an Isoflavonen
- Wirkung zusammen mit Alkohol (Hemmung des Enzyms Aldehyddehydrogenase ALDH2, Ansammlung von Acetaldehyd im Körper und mögliche Bildung von Neoplasmen bei chronischer Anwendung von *P.-lobata*-Wurzeln bei gleichzeitigem hohem Alkoholkonsum)

Auf der Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Daten sind gesundheitliche Risiken insbesondere bei längerfristigem Verzehr von *P.-lobata*-Wurzeln und deren Zubereitungen nicht auszuschließen. Da jedoch diesbezüglich wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen, wird empfohlen, *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. daraus hergestellte Extrakte in Nahrungsergänzungsmitteln in die Liste C der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 aufzunehmen. Die Verwendung von *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. daraus hergestellter Extrakte in Lebensmitteln bedarf einer Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97.

7.2 Stellungnahme

7.2.1 Identität der Pflanze bzw. der pflanzlichen Zubereitung

- Familie: *Fabac*eae (Hülsenfrüchtler, Schmetterlingsblütler)
- Gattung und Art: *Pueraria lobata* (Willdenow) Ohwi; drei Varietäten bekannt: var. *thomsonii* (Bentham) Maesen, var. *chinensis* (Bentham) Ohwi und var. *montana* (Loureiro) Maesen
- Synonyme: *Dolichos lobatus* Willdenow, *Dolichos hirsutus* Thunberg, *Pueraria hirsuta* (Thunberg) C. Schneider, *Pachyrrhizus thunbergianus* Siebold & Zuccarini, *Pueraria thunbergiana* (Siebold & Zuccarini) Bentham
- gebräuchliche Bezeichnungen: Kopoubohne, Kudzu, Kudzubohne
- engl.: kudzu, kudzu vine; frz.: kudzu, vigne japonaise; span.: kudzu, kudzu común; chines.: Yege
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: die Wurzeln von *P. lobata*, Puerariae (Lobatae) Radix; chin.: Ge-gen; japan.: Kakkon
- geographische Herkunft: ursprünglich aus Asien (China, Japan, Korea), inzwischen beheimatet in ganz Asien, in Nordamerika (USA), in Teilen von Mittel- und Südamerika und in Australien und Neuseeland (OEPP/EPPO, 2007)
- Anbau- und Erntebedingungen: Zunächst werden maschinell die oberirdischen Teile der Pflanze entfernt, anschließend werden die bis zu 2 m tiefen Wurzeln maschinell ausgegraben (OEPP/EPPO, 2007; Tanner et al., 1979).
- Verfälschungen: Unter der Bezeichnung Puerariae Radix (bzw. Pueraria root) sind auch die Wurzeln von *P. thomsonii*, *P. mirifica*, *P. pseudohirsuta* und *P. montana* bekannt (Lau et al., 2009; Yang et al., 2005; Jeon et al., 2005). Bis zum Jahr 2000 wurde im Chinesischen Arzneibuch für Puerariae Radix als Stammpflanzen *P. lobata* und *P. thomsonii* zugelassen, seitdem gibt es zwei Monographien, Radix Puerariae Lobata und Radix Pueraria Thomsonii (Lau et al., 2009; Chen et al., 2006; Sun et al., 2007). Verfälschungen mit den Wurzeln anderer *Pueraria*-Arten sind möglich, da *Pueraria*-Arten morphologisch schwer zu unterscheiden sind. Eine eindeutige Zuordnung der Wurzeln zu *P. lobata* ist anhand des spezifischen Inhaltsstoffmusters, sichtbar gemacht z.B. durch HPTLC-Fingerprint-Verfahren (Chen et al., 2006) oder auch durch molekularbiologische Verfahren, möglich (Sun et al., 2007).

7.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Die Wurzeln von *P. lobata* werden bevorzugt im Januar, Oktober und November ausgegraben, weil dann der Isoflavon-Gehalt am höchsten ist. Nachfolgend werden die Wurzeln gewaschen, von der Rinde befreit und in kleine Stücke geschnitten (1–2 cm dick, 3–4 cm lang). Die Trocknung erfolgt entweder in der Sonne oder über einer offenen Feuerstelle (Gao et al., 2002; Zhu et al., 2002).

7.2.3 Chemische Zusammensetzung

Phytochemisch ist die Wurzeldroge sehr gut untersucht. Der Flavonoid-Gesamtgehalt macht ca. 5 % der Inhaltsstoffe aus, wobei Isoflavone vorherrschend sind (Zhu et al., 2002).

Tabelle 7.1: Inhaltsstoffe der Wurzeln von *Pueraria lobata* (mit CAS[59]-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind)

Trivialname und CAS-Nummer	Gehalt (mg/100 g) bez. auf Trocken-gewicht	Literatur
Isoflavon-Aglyka		
Daidzein 486-66-8	1,4–316	(Yang et al., 2005; Lau et al., 2009; Rong et al., 1998; Jang et al., 2006; Chen et al., 2006; Chen et al., 2001; Ohshima et al., 1988; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Kaufmann et al., 1997; Cherdshewasart et al., 2009; Shibata et al., 1959; Kinjo et al., 1987; Du et al., 2010)
3'-Methoxydaidizin	–	(Rong et al., 1998)
Genistein 446-72-0	0,8–40	(Yang et al., 2005; Lau et al., 2009; Rong et al., 1998; Jang et al., 2006; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Kaufmann et al., 1997; Cherdshewasart et al., 2009; Du et al., 2010; Kinjo et al., 1987)
Dadzein-7-O-methyl ether	–	(Rong et al., 1998)
3'-Methoxydadzein-7-O-methylether = 3'-Methoxyformononetin	–	(Rong et al., 1998)
Formononetin 485-72-3	57	(Rong et al., 1998; Ohshima et al., 1988; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Du et al., 2010; Kinjo et al., 1987)
Biochanin A 491-80-5	18	(Rong et al., 1998; Lin et al., 2005)
Tectorigenin 48-77-6	–	(Miyazawa et al., 2001)
Isoflavon-O-glykoside und C-glykosyle		
Puerarin	32,9–3.075	(Yang et al., 2005; Lau et al., 2009; Rong et al., 1998; Chen et al., 2006; Chen et al., 2001; Ohshima et al., 1988; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Cherdshewasart et al., 2009; Murakami et al., 1960; Hirakura et al., 1997; Cao et al., 1999; Du et al., 2010; Kim et al., 2006; Kinjo et al., 1987)
3'-Hydroxypuerarin = Puerariaglykosid PG-1	189	(Rong et al., 1998; Lin et al., 2005; Cao et al., 1999; Ohshima et al., 1988; Kinjo et al., 1987)
3'-Methoxypuerarin = Puerariaglykosid PG-3	318	(Rong et al., 1998; Lin et al., 2005; Cao et al., 1999; Du et al., 2010; Kim et al., 2006; Ohshima et al., 1988; Kinjo et al., 1987)
Puerarin-4'-O-D-glucosid = Puerariaglykosid PG-6	–	(Rong et al., 1998; Du et al., 2010; Ohshima et al., 1988)
Puerarin-3'-methoxy-4'-O-glucosid	–	(Du et al., 2010)
3'-Hydroxy-4'-O-β-D-glucosylpuerarin	–	(Hirakura et al., 1997)
3'-Hydroxypuerarin-4'-O-deoxyhexosid *	–	(Rong et al., 1998)
2''-O-D-Xylosylpuerarin	–	(Cao et al., 1999)
6''-O-D-Xylosylpuerarin = Puerariaglykosid PG-2	251	(Rong et al., 1998; Lin et al., 2005; Cao et al., 1999; Du et al., 2010; Ohshima et al., 1988)

[59] Chemical Abstracts Service

Fortsetzung Tabelle 7.1: Inhaltsstoffe der Wurzeln von *Pueraria lobata* (mit CAS[60]-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind)

Trivialname und CAS-Nummer	Gehalt (mg/100 g) bez. auf Trocken-gewicht	Literatur
Puerarin xylosid *	–	(Zhang et al., 2005a; Kinjo et al., 1987)
3'-Methoxy-6''-O-D-xylosylpuerarin *	–	(Rong et al., 1998)
Mirificin 103654-50-8	–	(Du et al., 2010)
Puerariaglykosid PG-5	–	(Shibata et al., 1972, zit. nach Ohshima et al., 1988)
Puerariaglykosid PG-4	–	(Shibata et al., 1972, zit. nach Ohshima et al., 1988)
Daidzin 552-66-9	21,9–715	(Yang et al., 2005; Lau et al., 2009; Rong et al., 1998; Chen et al., 2006; Ohshima et al., 1988; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Cherdshewasart et al., 2009; Hirakura et al., 1997; Cao et al., 1999; Du et al., 2010; Kim et al., 2006; Kinjo et al., 1987)
3'-Methoxydaidzin	–	(Rong et al., 1998; Hirakura et al., 1997)
Daidzein-4'-O-glykosid *	–	(Zhang et al., 2005a)
Daidzein-4',7-diglucosid	20,9	(Yang et al., 2005; Du et al., 2010; Kinjo et al., 1987)
Daidzein-8-C-apiosyl(1→6)glucosid	–	(Kinjo et al., 1987)
Daidzein-8-C-α-glucofuranosid = Neopue-rarin A	–	(Zhang et al., 2010)
Daidzein-8-C-β-glucofuranosid = Neopue-rarin B	–	(Zhang et al., 2010)
6''-O-Malonyldaidzin	–	(Hirakura et al., 1997)
Genistin 529-59-9	10,9–25,6	(Yang et al., 2005; Lau et al., 2009; Chen et al., 2006; Lin et al., 2005; Zhang et al., 2005a; Cherdshewasart et al., 2009; Du et al., 2010; Kim et al., 2006)
Genistein-8-C-glykosyl *	–	(Zhang et al., 2005a)
Genistein-8-C-glykosyl-xylosid *	–	(Zhang et al., 2005a)
Genistein 8-C-apiosyl(1→6)glucosid	–	(Kinjo et al., 1987)
Ononin 486-62-4	–	(Kim et al., 2008; Du et al., 2010)
Formononetin-7-O-glykosid *	–	(Zhang et al., 2005a)
Formononetin 8-C-[β-apiofuranosyl-(1→6)]-β-D-glucopyranosid	–	(Sun et al., 2008)
Formononetin 8-C-[β-xylopyranosyl-(1→6)]-β-D-glucopyranosid	–	(Sun et al., 2008)
Flavonoide		
Rutin 153-18-4	57–261	(Chen et al., 2001)

[60] Chemical Abstracts Service

Fortsetzung Tabelle 7.1: Inhaltsstoffe der Wurzeln von *Pueraria lobata* (mit CAS[61]-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind)

Trivialname und CAS-Nummer	Gehalt (mg/100 g) bez. auf Trocken-gewicht	Literatur
Coumestane		
Coumestrol 479-13-0	–	(Jang et al., 2006)
Puerarol 155645-56-0	–	(Ohshima et al., 1988; Kim et al., 2008)
Pterocarpane		
(-)-Medicarpin 33983-40-3	–	(Kim et al., 2006)
(-)-Glycinol 69393-95-9	–	(Kim et al., 2006)
(-)-Tuberosin	–	(Kim et al., 2006)
Benzofurane		
Puerariafuran (3-Formyl-2-(4-hydroxy-2-methoxyphe-nyl)-6-hydroxybenzofuran	–	(Jang et al., 2006)
Saponine		
Kudzusaponin SA_1	–	(Arao et al., 1995)
Kudzusaponin SA_2	–	(Arao et al., 1995)
Kudzusaponin SA_3	–	(Arao et al., 1995; Arao et al., 1997)
Kudzusaponin C_1	–	(Arao et al., 1995)
Kudzusaponin A_1	–	(Arao et al., 1997)
Kudzusaponin A_2	–	(Arao et al., 1997)
Kudzusaponin A_4	–	(Arao et al., 1997)
Kudzusaponin A_5	–	(Arao et al., 1997)
Kudzusaponin SA_4	–	(Arao et al., 1997)
Kudzusaponin SB_1	–	(Arao et al., 1997)
Soyasaponin SA_3	–	(Arao et al., 1997)
Soyasaponin I	–	(Arao et al., 1997)
But-2-enolide		
Kudzubutenolid	–	(Hirakura et al., 1997)
Puerosid A	–	(Nohara et al., 1993; Kinjo et al., 1985a)
Puerosid B	–	(Nohara et al., 1993; Kim et al., 2008; Kinjo et al., 1985a)
Sophorasid A	–	(Nohara et al., 1993; Du et al., 2010)
Puerol B 2-O-glucopyranosid	–	(Nohara et al., 1993)
Puerol B 112343-17-6	–	(Kim et al., 2006)
Phytosterole		
Spinasterol 481-18-5	–	(Jeon et al., 2005)
* genaue Struktur unbekannt		

Der Gehalt an Isoflavonen in den Wurzeln von *P. lobata* ist von der Jahreszeit abhängig und ebenso vom Alter der Wurzel. Der höchste Gehalt wurde in Wurzeln gefunden, die vier Jahre alt waren (Sibao et al., 2007). Dadurch sind die teilweise enormen Schwankungen bezüglich des Isoflavon-Gehaltes erklärbar. In der Arbeit von Zhang et al. (2005a) wurden weitere Isoflavone, zum Teil als C-Glykosyle oder als O-Glykoside, detektiert, aber nicht strukturell vollständig aufgeklärt (Zhang et al., 2005a).

[61] Chemical Abstracts Service

Die Saponine basieren auf den Sapogeninen Soyasapogenol A und B sowie Kudzusapogenol A und C (Arao et al., 1995; Arao et al., 1997), die alle dem Oleanen-Typ zuzuordnen sind. Nach Hydrolyse einer Roh-Saponin-Fraktion wurden insgesamt sieben Sapogenole nachgewiesen, u.a Sophoradiol, Cantoniensistriol und Soyasapogenole A und B sowie die neuen Sapogenole Kudzusapogenol C, A und B-methylester (Kinjo et al., 1985b).

Die Analyse der flüchtigen Bestandteile in *P.-lobata*-Wurzeln führte zum Nachweis von 33 Substanzen mittels Gaschromatographie. Aliphatische Verbindungen machten 73,8 % (insbesondere aliphatische Ester) aus, während 8,4 % der Bestandteile aromatischer Natur waren. Methylpalmitat hatte den größten Anteil mit 42,3 % bezogen auf die flüchtige Fraktion (Miyazawa et al., 1988).

Zusätzlich gibt es Hinweise auf das Vorkommen von zwei Phenolsäuren (Zhang et al., 2005a). Stärke wurde gefunden, die je nach geographischer Herkunft geringfügig unterschiedlich zusammengesetzt sein kann (Yoo et al., 2009; Hung et al., 2007).

7.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt. Verwechslungen und/oder Verfälschungen mit den Wurzeln anderer *Pueraria*-Arten sind möglich.

7.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Angaben zu der Stabilität der Wurzeldroge sowie von entsprechenden Zubereitungen liegen nicht vor.

7.2.6 Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Pueraria-lobata-Wurzeln wurden vor dem 15. Mai 1997 gemäß der Novel-Food-Verordnung (VO [EG] Nr. 258/97; „Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten“) in der EU nicht in nennenswerter Menge als Lebensmittel verwendet. Daher sind *Pueraria-lobata*-Wurzeln als Novel Food anzusehen. Allerdings war vor dem 15. Mai 1997 die Verwendung von *Pueraria-lobata*-Wurzeln in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt (Novel-Food-Katalog der EU-Kommission). Bei einzelnen Präparaten wird als Anwendungsgebiet die Raucher- und Alkoholentwöhnung angegeben, üblicherweise wird aber auf die Anwendung in der Traditionellen chinesischen Medizin hingewiesen (insbesondere Probleme des Herz-Kreislauf-Systems und der Augen, Suchtentwöhnung). Weiterhin sind *P.-lobata*-Wurzeln in Form von Extrakten Bestandteil in verschiedenen Präparaten für Sportler („Sportlernahrung“), unter anderem in Kombination mit Sterolen und *Tribulus terrestris*, zusammen mit dem Flavonoid Chrysin oder in Kombination mit anderen pflanzlichen Extrakten aus der Yamswurzel (*Dioscorea* sp.), *Tribulus terrestris* und *Lepidium peruvianum* (Maca).

7.2.7 Andere Verwendungszwecke

Die *Pueraria-lobata*-Wurzeln wirken nach Vorstellungen der Traditionellen chinesischen Medizin auf den Funktionskreis der Milz (orbis lienalis), auch Funktionskreis des Magens (orbis stomachi) oder der Mitte genannt (Stöger et al., 2003). *Pueraria-lobata*-Wurzeln sollen entspannend auf die Muskulatur wirken, das Yang anheben, Exantheme zum Abheilen bringen, Hitze auflösen und die Produktion von Körperflüssigkeiten anregen (Stöger et al., 2003).

In der modernen chinesischen Literatur werden den *Pueraria-lobata*-Wurzeln spasmolytische, antipyretische, sekretionsfördernde und antidiarrhoische Wirkungen zugesprochen. Außerdem sollen *Pueraria-lobata*-Wurzeln den Ausbruch von Masern in einem frühen Krankheitsstadium fördern (Vorstellung, dass früher Krankheitsausbruch zu einer beschleunigten Heilung führt). Anwendungsgebiete sind: die Behandlung von Erkältungskrankheiten, Fieber, Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Schwindelerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Steifigkeit im Nacken und Rücken, Mundtrockenheit, Diarrhoe und Dysenterie sowie von Frühstadien einer Masernerkrankung (Saller et al., 1996).

7.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Bewertungen anderer Gremien liegen bisher nicht vor.

7.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

In verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln ist *P. lobata* enthalten, einerseits in Form des Wurzelpulvers (in Kapseln) oder andererseits als ein daraus hergestellter Extrakt (Tabelle 7.2). Häufig ist nicht ersichtlich wie die Extrakte hergestellt wurden, Angaben bzgl. des Droge-Extraktionsmittel-Verhältnisses (DEV) fehlen oftmals, sodass auf die eingesetzte Menge an *P.-lobata*-Wurzelpulver nicht zurückgeschlossen werden kann. Das Gleiche gilt auch für Präparate für Sportler.

Tabelle 7.2: Ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel mit *P.-lobata*-Wurzelextrakten, die im Internet erhältlich sind, mit den vorgeschlagenen Verzehrsmengen

Präparat	Gehalt pro Kapsel bzw. Tablette	Verzehrsempfehlung pro Tag	Maximale tägliche Aufnahmemenge
Angaben bezogen auf die Wurzelextrakte			
Kapseln à 400 mg[62]	400 mg *	1–3	1.200 mg *
Kapseln à 400 mg[63]	400 mg *	2	800 mg *
Tabletten à 50 mg[64] aus Extrakt mit DEV 1:10	500 mg *	2–4 Tabletten	2.000 mg *
Tabletten à 50 mg[65] aus Extrakt mit DEV 1:10	500 mg *	2–4 Tabletten	2.000 mg *
Kapseln à 600 mg[66] aus Extrakt mit DEV 1:5	3.000 mg *	3–6 Kapseln	18.000 mg *
Angaben bezogen auf die Isoflavone			
Kapseln à 450 mg[67] (Extrakt mit aufkonzentrierten Isoflavonen)	126,4 mg Puerarin; 15,3 mg Daidzin; 4,6 mg Daidzein	2 Kapseln	252,8 mg Puerarin; 30,6 mg Daidzin; 9,2 mg Daidzein
* reines Wurzelpulver			

Dosierungen von 9 bis 15 g Wurzeldroge von *P. lobata* sind gemäß des Chinesischen Arzneibuchs üblich (Stöger et al., 2003); zur Behandlung von Bluthochdruck und Kopfschmerzen wurden in Studien am Menschen auch bis zu 30 g pro Tag verwendet, allerdings war die eingesetzte *Pueraria*-Art (als Puerariae Radix bezeichnet) nicht genau charakterisiert (Zhu et al., 2002; Gao et al., 2002). In zwei Studien am Menschen (Lukas et al., 2005; Shebek et al.,

[62] Kudzu-Kapseln, Fa. Paracel; http://www.paracelmed.com/de/produkte/detail.asp?id=161 (Stand 23.08.2010)
[63] Kudzu-Kapseln, Fa. Espara; http://www.espara.com/de/produkte/detail.asp?id=36 (Stand 23.08.2010)
[64] Kudzu-Tabletten, Fa. Merosan; http://www.merosan.de/kudzu-tabletten.html (Stand 23.08.2010)
[65] Kudzu-Tabletten, Fa. Atlantis Pharma; http://www.atlantis-pharm.com/ku.htm (Stand 23.08.2010)
[66] Kudzu-Kapseln, Fa. Nutrio online shop; http://www.nutrio-shop.com/kudzu-nikotinentwoehnung-kapseln-p-375.html (Stand 23.08.2010)
[67] Kudzu-Kapseln, Fa. Hannes Pharma; http://www.hannespharma.de/shop/product_info.php?info=p41_kudzu---pueraria-lobata.html (Stand 23.08.2010)

2000) wurden Extrakte verwendet, wobei die Herstellung nicht beschrieben wurde. Nur für einen der Extrakte (Extrakt mit Isoflavonen aufkonzentriert) ist bekannt, dass der Anteil an Puerarin, Daidzin und Daidzein 19,0, 4,0 bzw. 2,0 % betrug (Lukas et al., 2005). Die Umrechnung bezogen auf eine Aufnahmemenge von 3 g dieses Extraktes pro Tag ergibt, dass 582 mg Puerarin, 120 mg Daidzin und 60 mg Daidzein täglich aufgenommen wurden.

Unter Annahme einer höchsten Verzehrsmenge an *P.-lobata*-Wurzelpulver von 2 bzw. 18 g/Tag ergeben sich für wesentliche Inhaltsstoffe die in Tabelle 7.3 angegebenen Aufnahmemengen. Insgesamt werden pro Tag 100–900 mg Isoflavone zusätzlich aufgenommen, wenn 2 bis 18 g Wurzeldroge pro Tag verzehrt werden.

Tabelle 7.3: Aufnahmemengen für mengenmäßig wichtige Isoflavone bei einem angenommenen Verzehr von 2 und von 18 g *P.-lobata*-Wurzeln pro Tag, berechnet für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bzw. für einen aufkonzentrierten Extrakt

Isoflavone	Gehalt in mg/g Trockengewicht*	Tägliche Aufnahmemenge in mg bei einer Verzehrsmenge von 2 g *P.-lobata*-Wurzeln **	Tägliche Aufnahmemenge in mg bei einer Verzehrsmenge von 18 g *P.-lobata*-Wurzeln **	Tägliche Aufnahmemenge an Isoflavonen für ein mit Isoflavonen aufkonzentriertes Präparat in mg
Daidzein	3,16	6,32	56,88	9,20
Genistein	0,40	1,02	9,18	nicht bekannt
Puerarin	30,75	61,50	553,50	252,80
Daidzin	7,15	14,30	128,70	30,60
Gesamtisoflavone	50	100	900	nicht bekannt, aber > 290 mg
*Literaturangaben siehe oben; ** bzw. entsprechende Zubereitungen				

7.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

Viele Studien liegen in chinesischer Sprache vor; nur für einige dieser Studien ist ein englisches Abstract verfügbar, aus dem häufig nicht die für eine Sicherheitsbewertung relevanten Informationen entnommen werden können. Zudem geht aus den Arbeiten selten hervor, welche *Pueraria*-Art als Ausgangsmaterial verwendet wurde. Aus diesem Grund werden diese Studien nur mit Einschränkung in dieser gesundheitlichen Bewertung berücksichtigt.

7.2.10.1 Pharmakokinetische/toxikokinetische Studien

7.2.10.1.1 Studien am Menschen

Nach einmaliger und mehrmaliger Einnahme eines *Pueraria-lobata*-Wurzelextraktes in verschiedenen Dosierungen durch Probanden wurde das pharmakokinetische Profil von Puerarin untersucht. Puerarin wird schnell nach oraler Aufnahme resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wurde nach zwei bis drei Stunden erreicht, die Halbwertszeit lag bei 4,3 Stunden. Puerarin wurde innerhalb von 24 Stunden fast vollständig ausgeschieden. Bei wiederholter Aufnahme nahm die Bioverfügbarkeit zu, die Eliminations- oder Absorptionshalbwertszeit änderte sich nicht, Akkumulationen wurden nicht beobachtet (Penetar et al., 2006; Ma et al., 2005).

7.2.10.1.2 Tierexperimentelle Studien

Isoflavone aus dem *P.-lobata*-Wurzelextrakt wurden auch in Versuchen an Ratten schnell resorbiert, die maximalen Konzentrationen wurden im Serum innerhalb von 15–30 Minuten nach oraler Aufnahme ermittelt. Auffallend war die schnelle und starke Verteilung: So wurde eine starke Akkumulation der Isoflavone u.a. in der Leber beobachtet, aber auch in der Lunge, in den Nieren, im Herz, in den Knochen, im Hirn, in der Milz, in der Bauchspeicheldrüse, in den Augen und in den Keimdrüsen wurden Isoflavone in unterschiedlichen Mengen detektiert (Mun et al., 2009; Prasain et al., 2004; Li et al., 2006; Prasain et al., 2009). Einige Untersuchungen deuten auf einen enterohepatischen Kreislauf für Puerarin, Daidzein und Genistein bei gleichzeitiger Elimination dieser Isoflavone aus dem Körper hin (Mun et al., 2009; Prasain et al., 2004), wobei dies in einer Studie für Puerarin angezweifelt wurde (Prasain et al., 2009).

Im Serum von Ratten wurde vier Stunden nach oraler Einnahme von Puerarin nur unverändertes Puerarin nachgewiesen. Innerhalb von 24 Stunden nahm die Puerarin-Konzentration im Serum ab (Prasain et al., 2004). Im Harn der Versuchstiere wurden neben Puerarin und zwei hydroxylierten Metaboliten die durch Reduktionen entstandenen Metaboliten Daidzein, Dihydrodaidzein und Equol sowie zum Teil deren Sulfate und Glucuronide gefunden (Prasain et al., 2004; Yasuda et al., 1995). Im Stuhl wurden unverändertes Puerarin, monohydroxyliertes Puerarin und kleine Mengen an Dihydrodaidzein und Equol gefunden (Prasain et al., 2004). Nach peroraler Gabe von Daidzin oder Daidzein an Ratten wurden im Harn und in der Gallenflüssigkeit ebenfalls sulfatierte oder glucuronidierte Metaboliten von Daidzein identifiziert (Yasuda et al., 1994).

Untersuchungen legen nahe, dass bei Puerarin der C-Glukosyl-Rest *in vivo* teilweise abgespalten wird, sodass Daidzein-Derivate resultieren (Yasuda et al., 1995). Die Spaltung der C-glukosylischen Bindung in Puerarin wurde aber in einer anderen Arbeit infrage gestellt (Li et al., 2006). Zumindest konnte *in vitro* nachgewiesen werden, dass intestinale Bakterien das 8-C-Glucosyl-Isoflavon Puerarin (Inkubation mit humanen intestinalen Bakterien) zu Daidzein und nachfolgend zu Calycosin, einem methyliertem Isoflavon, abbauen können (Kim et al., 1998). Bakterielle Enzyme im Dickdarm sind auch beteiligt am Abbau von Daidzein zu Equol (Prasain et al., 2004).

7.2.10.2 Physiologische, pharmakologische und toxikologische Wirkungen

7.2.10.2.1 Studien am Menschen

Studien am Menschen wurden in Bezug auf die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt (Bluthochdruck, Angina pectoris und Herzinfarkt), und zwar mit *P.-lobata*-Wurzelextrakten oder daraus isolierten Einzelsubstanzen, besonders mit Puerarin (Chai et al., 2002). Diese Untersuchungen sind fast ausschließlich in chinesischer Sprache veröffentlicht; Hinweise zu unerwünschten Wirkungen liegen nicht vor.

In einer Pilotstudie wurde der Einfluss eines *P.-lobata*-Wurzelextraktes (unbekannte Herstellweise und Zusammensetzung) in einer Dosierung von 2 x 1,2 g pro Tag an Veteranen mit chronischem Alkoholabusus erprobt. Von den 49 Veteranen nahmen nach einem Monat noch 38 Personen an der Studie teil (21 mit Verum, 17 mit Placebomedikation). Eine Person berichtete über unerwünschte Wirkungen nach Einnahme des *P.-lobata*-Wurzelextraktes in Form von Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Angstgefühlen; diese Symptome waren nicht Grund für einen Studienabbruch (Shebek et al., 2000).

Zur Bestimmung der Wirksamkeit wurde ein konzentrierter *P.-lobata*-Wurzelextrakt mit 19 % Puerarin, 4 % Daidzin und 2 % Daidzein in einer täglichen Dosierung von 6 x 500 mg (als Kapseln) an 14 Personen (11 männlich), die größere Mengen Alkohol konsumierten, über einen Zeitraum von sieben Tagen verabreicht. Innerhalb dieses Zeitraums wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (Lukas et al., 2005; Lukas, 2002). Es wurden keine Änderungen der Lebensfunktionen und hämatologischer Parameter, der Leberfunktion oder der Zusammensetzung des Urins festgestellt (Lukas, 2002). Zusätzlich wurde erwähnt, dass in einer weiteren, unveröffentlichten Studie über vier Wochen ebenfalls keine schädlichen Wirkungen aufgetreten seien (Lukas et al., 2005).

7.2.10.2.2 *In-vitro*- und tierexperimentelle Studien

In vitro und *in vivo* (tierexperimentell) wurden Untersuchungen mit größtenteils nicht näher charakterisierten *P.-lobata*-Wurzelextrakten oder mit daraus isolierten Einzelsubstanzen durchgeführt zu vasodilatierenden Wirkungen an Koronar- und Zerebralgefäßen sowie einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstands, zu hypotensiven Effekten, zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, zur Blockade von β-Adrenozeptoren, zu antioxidativen, antipyretischen und spasmolytischen Effekten (Saller et al., 1996; Choo et al., 2002). Für einzelne Saponine aus *P.-lobata*-Wurzeln wurden Untersuchungen zu hepatoprotektiven Wirkungen durchgeführt (Arao et al., 1998). Für einige Isoflavone wurden zytotoxische Effekte gegen verschiedene Krebszelllinien festgestellt (Yanagihara et al., 1993; Kim et al., 1998; Kang et al., 2006). An Herzmuskelzellen *in vitro* (Spezies Ratte bzw. Schwein) blockiert Puerarin als Hauptbestandteil der Isoflavon-Fraktion Calcium-Kanäle und Natrium-Ströme (Zhang et al., 2003; Qian et al., 1999). Antiallergische Effekte wurden für einzelne Inhaltsstoffe in *P.-lobata*-Wurzeln beschrieben (Choo et al., 2002), ebenso antipyretische, analgetische und muskelrelaxierende Effekte (Yasuda et al., 2005) sowie antidiabetische Effekte untersucht (Zhu et al., 2002; Kim et al., 2006; Kim et al., 2008; Jang et al., 2006; Hsu et al., 2002; Hsu et al., 2003).

Im amerikanisch-europäischen Raum stehen *P.-lobata*-Wurzelextrakte im Blickpunkt, da eine verringerte Aufnahme von Alkohol für entsprechende Extrakte und für Einzelstoffe (Daidzin) in tierexperimentellen Studien nachgewiesen wurde (Keung et al., 1998); diese Indikation ist nicht in der TCM für die Wurzeldroge von *P. lobata*, sondern nur für die Blütendroge bekannt. *P.-lobata*-Wurzelextrakte hemmen in Versuchen an Ratten die mitochondriale Aldehyddehydrogenase (ALDH2) und erhöhen somit die Acetaldehydkonzentration im Blut nach Alkoholkonsum (McGregor et al., 2007; Keung et al., 1998). Ob diese Daten auf den Menschen übertragbar sind und ob gegebenenfalls die erhöhten Acetaldehydkonzentrationen ein Gesundheitsrisiko darstellen, ist nicht abschätzbar, auch nicht für chronisch erhöhte Acetaldehydspiegel. Für bestimmte Genotypen, die eine erhöhte Aktivität der Alkoholdehydrogenase (ADH) oder eine reduzierte ALDH-Aktivität haben, wurden erhöhte Acetaldehydspiegel sowie Acetaldehyd-bedingte Schäden bis hin zu Neoplasmen im Bereich des Ösophagus, des Oropharynx und des Nasenraums beim Menschen beschrieben (McGregor, 2007).

In-vitro-Untersuchungen an Rattenhypophysen-Zellen weisen darauf hin, dass die Bildung des Wachstumshormons rGH durch einen ethanolischen *P.-lobata*-Wurzelextrakt ebenso wie durch den wichtigen Inhaltsstoff Puerarin induziert wurde. Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten belegten, dass der Plasma-rGH-Wert durch Puerarin erhöht wird (Jung et al., 2004). Die Bedeutung dieser Befunde ist unklar, auch weil nicht bekannt ist, ob vergleichbare Effekte beim Menschen vorkommen können.

Konzentrationsabhängige estrogene Wirkungen wurden in einem Test-Assay für einen methanolischen Extrakt von *P.-lobata*-Wurzeln unter Verwendung des rekombinanten *Saccharomyces-cerevisiae*-Stammes ER+ BJ3505 festgestellt (Kang et al., 2006). Dieser Extrakt

zeigte eine Bindung an Estrogen-α- und -β-Rezeptoren (ERα bzw. ERβ), wobei die Bindung an die ERβ stärker war. Mithilfe von MCF-7-Brustkrebszellen wurde eine starke dosisabhängige Zellproliferation beobachtet, die durch Zugabe eines reinen Estrogen-Rezeptor-Antagonisten, ICI 182,780, gehemmt werden konnte. In HEK-293-Zellen, die entweder ERα oder ERβ exprimierten, zeigte der *P.-lobata*-Wurzelextrakt agonistische Aktivitäten, besonders an ERβ-exprimierenden Zellen. Die estrogene Wirkung wurde den Isoflavonen Puerarin, Genistin, Daidzein und Genistein zugeschrieben (Boué et al., 2003). Für Puerarin und Daidzin wurden nur leichte estrogene Wirkungen *in vitro* beobachtet (MCF-7-Zelllinien), während nach Inkubation mit humanen intestinalen Bakterien deren Abbauprodukt, das Daidzein, *in vitro* wesentlich stärker estrogen aktiv war (Kim et al., 2006). Zhang et al. (2005b) haben verschiedene Isoflavone (Puerarin, Genistein, Genistin, Daidzin, Daidzein) auf estrogene Aktivitäten (Assay mit rekombinanten *Saccharomyces-cerevisiae*-Zellen, die Estrogen-Rezeptoren exprimieren) im Vergleich zu 17β-Estradiol untersucht. Am aktivsten waren hierbei Genistin und Daidzin. Unter Berücksichtigung des Gehaltes der untersuchten Isoflavone in einem *Pueraria*-Wurzelextrakt (vermutlich von *Pueraria lobata*) wurde die höchste relative estrogene Aktivität für Genistein ermittelt, am schwächsten war bei dieser Umrechnung die relative estrogene Aktivität bei den O-glykosidischen und O-glycosylischen Isoflavonen, d.h. Puerarin, Daidzin, Genistin (Zhang et al., 2005b).

Hormonartige Wirkungen von Isoflavonen sind auch im Zusammenhang mit Nahrungsergänzungsmitteln mit den Bestandteilen Rotklee- oder Sojabohnen-Extrakten bekannt. Isoflavone interagieren mit Estrogen-Rezeptoren: Die Affinität der Isoflavone zu Estrogen-Rezeptoren ist ca. 1.000- bis 10.000-mal geringer als von Estradiol, und auch die estrogene Wirkung ist ca. 100-mal geringer, doch kann die Isoflavon-Konzentration im Körper bzw. im Serum wesentlich höher sein als die Konzentration von endogenen Estrogenen. Dosisabhängig können Phytoestrogene entweder estrogene oder anti-estrogene Wirkungen haben (BfR, 2007). In verschiedenen Studien am Menschen über einen kürzeren Zeitraum wurden entweder keine schädlichen Wirkungen beobachtet oder leichtere schädliche Wirkungen wie Nausea, Obstipation und allergische Reaktionen. Allerdings besteht die Notwendigkeit, prospektive Langzeitstudien oder auch klinische Studien durchzuführen, um die Sicherheit von Isoflavonhaltigen Präparaten beurteilen zu können (BfR, 2007).

Die abschließende Beurteilung des Effektes von Isoflavonen auf die weibliche Brust, besonders bezogen auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. auf die Überlebenszeit bei Brustkrebspatientinnen, ist derzeit nicht möglich (SKLM, 2006). Insbesondere postmenopausale Frauen stellen hier eine Risikogruppe dar (SKLM, 2006).

Isoflavone beeinflussen den Schilddrüsenhormonstoffwechsel, wie aus tierexperimentellen Studien deutlich wurde; Kropfbildungen sind möglich. So hemmen Genistein und Daidzein die thyroidale Peroxidase, hemmen die Sulfotransferasen, die beteiligt sind an der Inaktivierung und Elimination von Schilddrüsenhormonen, und hemmen die Bindung von Thyroxin (T4) und T3 an Transthyretin, einem wichtigen Transportprotein für Schilddrüsenhormone (SKLM, 2006; BfR, 2007). Postmenopausale Frauen sind hiervon besonders betroffen, da das Risiko für subklinische Schilddrüsenunterfunktionen mit dem Alter zunimmt (SKLM, 2006).

7.2.10.2.3 Studien zur Toxizität von *P.-lobata*-Wurzelextrakten

7.2.10.2.3.1 Wurzelextrakte

Eine Untersuchung zu möglichen akuten toxischen Effekten eines lyophilisierten wässrigen *P.-lobata*-Wurzelextraktes wurde an jeweils zehn männlichen und weiblichen ICR-Mäusen durchgeführt (Seong et al., 2006). Als orale Dosis wurden 2.000 mg/kg KG gewählt. Es wurden innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 14 Tagen keine Todesfälle, keine klinischen Symptome, keine Änderungen des Körpergewichts oder sonstige Änderungen festgestellt, abgesehen von Befunden, die nicht im Zusammenhang mit der Einnahme des *P.-lobata*-Wurzelextraktes stehen. Es wurden zudem keine abnormalen Veränderungen der Gewichte einzelner Organe festgestellt und ebenso auch nicht in der Histopathologie der Organe außer Hyperplasien der Lymphknoten und der Milz bei einigen Tieren. Somit konnten keine toxikologischen Anzeichen bei der gewählten Dosierung gefunden werden außer pharmakologischen Effekten, die sich in einer Anregung des Immunsystems äußern. Die letale Dosis (LD_{50}) und die ungefähre letale Dosis (ALD) bei männlichen und weiblichen Mäusen wurden daher mit > 2.000 mg/kg KG ermittelt (Seong et al., 2006).

Die Untersuchung eines wässrigen Extraktes von *P.-lobata*-Wurzeln (genaue Konzentration nicht angegeben) sowie von einzelnen Fraktionen im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 98 und TA 100) ergaben keine Anzeichen für mutagene (oder zytotoxische) Wirkungen in der untersuchten Konzentration (Lee et al., 1987).

In einer anderen Studie wurde das Wurzelpulver von *P. lobata* mit Ethanol extrahiert, dann zur Trockne eingeengt (Ausbeute 3,48 %). Im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 98 und TA 100, mit und ohne S9-Mix) wurden 2,5–10 mg des *P.-lobata*-Extraktes pro Platte und 1,0 pM–1,0 µM Puerarin pro Platte untersucht und hierbei – mit und ohne S9-Mix – keine mutagenen Wirkungen beobachtet (Cherdshewasart et al., 2009).

Im sogenannten „Rec-Test“ konnte mithilfe der *Bacillus-subtilis*-Stämme H17 und M45 für einen ethanolischen *P.-lobata*-Wurzelextrakt in den Dosierungen von 2,5–10 mg/well ein Fehlen von mutagenen Wirkungen mit oder ohne S9-Mix nachgewiesen werden (Cherdshewasart et al., 2009).

Im Mikronukleus-Test wurden 300 mg/kg KG eines ethanolischen *P.-lobata*-Wurzelextraktes an Ratten verfüttert. Nach Tötung wurde das Knochenmark auf Mikronuklei untersucht: Es wurden keine bzw. nur sehr geringe, nicht signifikante Schäden beobachtet; die Mikronukleus-Bildung war nach Einwirkung des Extraktes etwas größer als bei einer Negativ-Kontrolle, allerdings im Vergleich zu einer Positiv-Kontrolle wesentlich geringer (Cherdshewasart et al., 2009).

Das Fehlen von mutagenen Wirkungen wurde für einen wässrigen und einen methanolischen *P.-lobata*-Wurzelextrakt (hergestellt aus jeweils 50 g Droge in 300 ml Wasser bzw. Methanol, danach Einengung zur Trockne und Herstellung einer Lösung von 100 mg/ml mit sterilisiertem Wasser) im Rec-Test und im Ames-Test nachgewiesen: Unter Verwendung der *B.-subtilis*-Teststämme H17 und M45 bzw. der *S.-typhimurium*-Stämme TA 98 und TA 100 wurden (mit oder ohne S9-Mix) keine mutagenen Wirkungen ermittelt (Morimoto et al., 1982).

Alle aufgeführten Studien belegen, dass *P.-lobata*-Wurzelextrakte keine mutagenen Wirkungen haben.

7.2.10.2.3.2 Einzelstoffe aus *Pueraria-lobata*-Wurzeln

In einer neueren Arbeit wurde **Puerarin**, das mengenmäßig vorherrschende Isoflavon in *P.-lobata*-Wurzeln, als Einzelsubstanz toxikologisch untersucht (Chung et al., 2009). Diese Ergebnisse sind wichtig, da innerhalb der Isoflavon-Fraktion viele Isoflavone vom Puerarin abgeleitet sind bzw. zu Puerarin hydrolysiert werden. Im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 98 und TA 100) konnten keine Anzeichen von mutagenen Wirkungen beobachtet werden. An ICR-Mäusen wurden keine Anzeichen von toxischen Wirkungen im Mikronukleus-Test ermittelt. In einer 28-Tage Studie wurde jeweils 5–6 männlichen und weiblichen Ratten Puerarin in Dosierungen von 0, 50, 250, 500 und 2.000 mg/kg KG oral verabreicht. Nur in der höchsten Dosis (2.000 mg/kg KG) trat ein Todesfall auf, in dieser Dosis war die Aktivität der Versuchstiere eingeschränkt. In den anderen Dosierungen wurde für Puerarin keine Veränderung des Körpergewichts oder der Futter- und Wasseraufnahme beobachtet, die untersuchten hämatologischen Parameter waren unverändert, allerdings war die Zahl der Thrombozyten bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 250 mg/kg KG signifikant reduziert im Vergleich zu einer Negativkontrolle. Bis zu einer Dosierung von 500 mg/kg KG waren biochemische Parameter unverändert, in höheren Dosierungen waren Fettwerte reduziert. Das Gesamtgewicht aller Organe war unverändert, doch wurden leichte Erhöhungen der Gewichte einzelner Organe ab einer Dosierung von 500 mg/kg KG festgestellt. Die histopathologische Untersuchung der Leber ergab, dass in der höchsten Dosierung Abnormalitäten sichtbar waren. Die Autoren schließen daraus, dass die letale Dosis (LD_{50}) für Puerarin bei oraler Gabe etwas oberhalb von 2.000 mg/kg KG liegt (Chung et al., 2009). Für Ratten sei die mäßige Aufnahme von Puerarin in Mengen bis 250 mg/kg KG pro Tag bei kurzzeitiger Anwendung als sicher anzusehen (Chung et al., 2009). Somit hat Puerarin antimutagene Wirkungen und ist nur in höheren Dosierungen bei Ratten nach wiederholter peroraler Gabe toxisch.

In einer umfangreichen Arbeit wurden für **Genistein** als Einzelsubstanz Studien zur akuten, subchronischen und chronischen Sicherheit vorgestellt (McClain et al., 2006b). In zwei Studien zur akuten Toxizität an Ratten wurden in Dosierungen von 2.000 mg/kg KG keine Todesfälle und in einer Studie nur geringe Verhaltensänderungen und Alopezie bei einzelnen Tieren festgestellt. In einer 4-wöchigen sowie in einer 13-wöchigen Studie zur subchronischen Toxizität wurden in Dosierungen bis 500 mg/kg KG pro Tag ebenfalls keine Todesfälle registriert, allerdings eine Gewichtsabnahme bei einer Dosierung von 500 mg/kg KG und Tag. Die Zahl der roten Blutkörperchen war reduziert, einzelne klinisch-chemische Parameter waren leicht verändert, einzelne Organgewichte waren verändert, histopathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. In einer Studie zur chronischen Toxizität, durchgeführt an Ratten in Dosierungen von 500 mg/kg KG pro Tag über 52 Wochen, war ebenfalls eine Gewichtszunahme auffällig, die Zahl der roten Blutkörperchen war verringert, einige klinisch-chemische Parameter waren verändert, einzelne Organgewichte nahmen zu, Alopezie trat auf. Histopathologisch wurden Veränderungen an den weiblichen und männlichen Reproduktionsorganen festgestellt, auch andere Organe wie die Nieren, das Herz, die Leber oder die Milz waren histopathologisch verändert. Insgesamt wurde Genistein in einer Dosierung von 500 mg/kg KG gut vertragen, wobei die meisten beobachteten Effekte auf hormonartige Wirkungen zurückgeführt werden können. Der NOAEL-Wert (no observed adverse effect level) wurde – da bei einer Dosierung von 500 mg/kg KG und Tag hepatische Wirkungen aufgetreten waren – mit 50 mg/kg KG und Tag festgelegt. Der NOEL-Wert (no observed effect level) wurde mit 5 mg/kg KG und Tag angesetzt (McClain et al., 2006b).

Im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 1535, TA 1538, TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, mit oder ohne metabolische Aktivierung) wurden bei der Untersuchung von Genistein keine Anzeichen für mutagene Wirkungen gefunden (McClain et al., 2006a; Bartholomew et al., 1980). Im Syrischen Hamsterembryonen-Modell (SHE-Modell) wurden *in vitro* durch Genistein somatische Mutationen, Chromosomenaberrationen und Aneuploidie induziert (Tsut-

sui et al., 2003). Für Genistein wurde nach Inkubation mit Chinesischen Hamster-V79-Zellen eine vermehrte Bildung von Mikronuklei mit azentrischen chromosomalen Fragmenten im mikromolaren Bereich (ca. 10–50 µM) beobachtet, aus denen auf klastogene Effekte geschlossen wurde (Kulling et al., 1997). In einer ergänzenden Untersuchung an humanen peripheren Blutlymphozyten *in vitro* wurde für Genistein (25 µM) Chromosomenaberrationen in Form von Chromatidenbrüchen, Lücken und Austauschen beobachtet (Kulling et al., 1999). In weiteren *In-vitro*-Tests wurden Mikronukleus-Bildungen nachgewiesen (Stopper et al., 2005; Klein et al., 2007).

Im Maus-Lymphoma-Test *in vitro* wurden für Genistein in Konzentrationen von 0,8–7,5 µg/ml Hinweise für klastogene Effekte gefunden. Die Autoren weisen darauf hin, dass Genistein ein Hemmstoff der Tyrosin-Kinase und der Topoisomerase II ist, und erklären somit die beobachteten klastogenen Effekte *in vitro*. In drei *In-vivo*-Mikronukleus-Tests an Mäusen und Ratten wurden in Dosierungen bis zu 2.000 mg/kg KG keine Mikronuklei gebildet (McClain et al., 2006a). Eine vermehrte Mikronukleus-Bildung wurde auch für Genistein und Genistin (25 µM) nach Inkubation mit Splenozyten (Spezies Maus) *in vitro* beobachtet, während für Genistein in den Konzentrationen von 2,5 und 12,5 µM keine Mikronuklei registriert wurden. Nach Fütterung von Mäusen mit 20 mg/kg KG pro Tag über einen Zeitraum von fünf Tagen konnten postmortal in den Splenozyten keine Mikronuklei beobachtet werden, da offenbar die gemessenen Genistein-Plasmaspiegel (ca. 9 µM) nicht für einen klastogenen Effekt ausreichten (Record et al., 1995).

In wenigen Studien wurden *in vivo* für Genistein kanzerogene Wirkungen festgestellt (Stopper et al., 2005). In einer Studie wurde an V79-Zellen *in vitro* beobachtet, dass die klastogene Wirkung von Genistein durch Daidzein und/oder andere Isoflavone/Flavonoide reduziert oder aufgehoben wird (Snyder et al., 2003).

Genistein hat *in vitro* antimutagene Wirkungen, die aber *in vivo* nicht bestätigt werden konnten. In Langzeitstudien gab es dosisabhängig Hinweise auf toxische Wirkungen.

Daidzein zeigte im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 1538, TA 98 und TA 100) mit oder ohne S9-Mix keine mutagene Wirkung (Bartholomew et al., 1980). Nach Inkubation von Daidzein mit Chinesischen Hamster-V79-Zellen wurde keine vermehrte Bildung von Mikronuklei beobachtet (Kulling et al., 1997). In weiteren Studien wurden ebenfalls keine Anzeichen von gentoxischen Aktivitäten für Genistein ermittelt (Stopper et al., 2005). Im Syrischen Hamsterembryonen-Modell (SHE-Modell) wurden *in vitro* somatische Mutationen durch Daidzein ausgelöst (Tsutsui et al., 2003). Schwesterchromatiden-Austausche wurde im Knochenmark von Mäusen nach Verabreichung von 50 mg/kg KG interaperitoneal für zwölf Stunden (drei Tage lang) induziert (Giri et al., 1995).

Die Testung von **Biochanin A** und *Formononetin* im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 1538, TA 98 und TA 100) ergab, dass diese Verbindungen weder mit noch ohne S9-Mix mutagen waren (Bartholomew et al., 1980). Im Syrischen Hamsterembryonen-Modell (SHE-Modell) verursachte Biochanin A *in vitro* Aneuploidie (Tsutsui et al., 2003).

Coumestrol war im Ames-Test (*S.-typhimurium*-Stämme TA 1538, TA 98 und TA 100) weder mit noch ohne S9-Mix mutagen (Bartholomew et al., 1980). Im Syrischen Hamsterembryonen-Modell (SHE-Modell) wurden *in vitro* durch Coumestrol somatische Mutationen und Chromosomenaberrationen ausgelöst (Tsutsui et al., 2003). Für Coumestrol wurde nach Inkubation mit Chinesischen Hamster-V79-Zellen eine vermehrte Bildung von Mikronuklei mit azentrischen chromosomalen Fragmenten im mikromolaren Bereich (ca. 10–50 µM) beobachtet (Kulling et al., 1997). Coumestrol verursachte im HPRT-Locus-Test an V79-Zellen DNA-Strangbrüche und Genmutationen (Kulling et al., 1997). In einer ergänzenden Untersuchung an humanen peripheren Blutlymphozyten *in vitro* wurden für Coumestrol (50–75 µM)

Chromosomenaberrationen in Form von Chromatidenbrüchen, Lücken und Austauschen beobachtet (Kulling et al., 1999). Für Coumestrol wurde nach Inkubation mit menschlichen Lymphoblastom-Zellen (AHH-1 *TK*$^{+/-}$-Zellen) ebenfalls im mikromolaren Bereich (10–50 µM) mutagene und klastogene Wirkungen nachgewiesen (Domon et al., 2001).

7.2.10.3 Interaktionen mit anderen Stoffen (Lebensmittel, Arzneimittel)

An 18 männlichen Probanden wurde untersucht, ob die Gabe von 400 mg Puerarin die Aktivität von Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzymen beeinflussen kann. Puerarin hemmte die Aktivität von CYP 2D6 und induzierte die Aktivität von CYP 1A2 (Zheng et al., 2010). Der Einfluss auf weitere CYP wurde nicht untersucht.

Die Wirkung eines *P.-lobata*-Wurzelextraktes und von Puerarin (je zwei Konzentrationen) auf CYP wurde anhand von Rattenleber-Mikrosomen untersucht. Die Aktivität von CYP und NADPH-Cytochrom-P450-c-Reduktase wurde sowohl durch den Extrakt als auch durch Puerarin erhöht. Bei den einzelnen CYP wurden durch den Extrakt CYP 1A2, 3A1 und 2B1 induziert, durch Puerarin CYP 1A2, 1A1/2, 3A1 und 2C11. Eine Verringerung der Aktivität durch den Extrakt und durch Puerarin erfolgte bei den CYP 3A, 2E1 und 2B1, wobei zum Teil auch Metaboliten eine Rolle spielen könnten (Guerra et al., 2000).

Biochanin A, ein Bestandteil der Isoflavonoid-Fraktion, kann neben einer Hemmung von CYP 1A1 und CYP 1B1 (*in vitro*, Chinesische Hamsterzellen) auch Sulfotransferasen *in vitro* induzieren (Chen et al., 2010). Dies kann Einfluss haben auf die Metabolisierung von Substanzen wie auch von Xenobiotica, allerdings kann dadurch auch eine verstärkte Bioaktivierung von Prokarzinogenen und Promutagenen stattfinden (Chen et al., 2010).

Auch wenn die *In-vitro*-Daten nahelegen, dass CYP-vermittelte Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe von *P.-lobata*-Extrakten und Arzneistoffen möglich sein könnten, sind derartige Fälle für den Menschen noch nicht beschrieben bzw. noch nicht klinisch genau untersucht worden.

Über eine lebensbedrohliche Interaktion zwischen einem *P.-lobata*-Wurzelextrakt und Methotrexat bei Ratten wurde berichtet. Nach oraler Gabe eines *P.-lobata*-Wurzeldekokts (4,0 g/kg KG) mit 12,0 mg/kg Puerarin, 2,4 mg/kg Daidzin und 0,4 mg/kg Daidzein führte die gleichzeitige perorale Gabe von Methotrexat zu einer hohen Mortalität der Versuchstiere (von 57 %); als Ursache wurden Veränderungen pharmakokinetischer Parameter ermittelt, die nur in geringem Ausmaß nach i.v.-Applikation von Methotrexat zusammen mit dem Wurzeldekokt auftraten. (Chiang et al., 2005). Ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht bekannt.

7.2.10.4 Identifikation von potentiell gefährdeten Subpopulationen

Zur Anwendung der *Pueraria-lobata*-Wurzeln während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erkenntnisse vor, ebenso nicht für die Anwendung bei Kindern.

Allgemein sollten Personen vorsichtig sein, die andere Arzneistoffe einnehmen, da *Pueraria-lobata*-Wurzelextrakte die Aktivität von Cytochrom-P450-Isoenzymen beeinflussen könnten.

Wie bei anderen Isoflavon-haltigen Extrakten sind als besondere Risikogruppe für unerwünschte Wirkungen Frauen in der postmenopausalen Phase anzusehen (SKLM, 2006). Ein estrogener Stimulus und damit verbunden ein Wachstumsstimulus auf prämaligne bzw. Tumorzellen durch die Einnahme erhöhter Mengen an Isoflavonpräparaten ist nicht auszu-

schließen. Außerdem besteht die Gefahr bei dieser Personengruppe, dass eine altersbedingte subklinische Schilddrüsenunterfunktion durch die Aufnahme von Isoflavon-haltigen Präparaten verstärkt wird (SKLM, 2006). Ob alle Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion als Risikogruppe angesehen werden sollten, ist noch nicht abschließend bewertet (SKLM, 2006).

7.2.11 Risikocharakterisierung

Es liegen keine Berichte über schädliche Wirkungen des Wurzelpulvers von *P. lobata* bzw. der daraus hergestellten Extrakte in den wenigen, Europäern zugänglichen Studien am Menschen, aus der Anwendung in Nahrungsergänzungsmitteln in Mengen bis 18 g (wie auch in der Anwendung in der Traditionellen chinesischen Medizin bekannt) sowie als Bestandteil von Sportlernahrungsmitteln vor.

Wesentliche Inhaltsstoffe sind Isoflavone, insbesondere Daidzein, Puerarin und Daidzin sowie eine Reihe strukturverwandter Isoflavone. Daneben kommen auch Pterocarpane, Coumestane und Saponine vor. Bei einer täglichen Aufnahmemenge von 2 bzw. 18 g pro Tag *P.-lobata*-Wurzeln bzw. entsprechender Zubereitungen werden 100 mg bzw. 900 mg Isoflavone pro Tag zusätzlich aufgenommen; mit einem Präparat, in dem die Isoflavone aufkonzenriert wurden, werden mehr als 290 mg Isoflavone pro Tag zusätzlich aufgenommen. Dem steht die in Europa übliche Aufnahmemenge für Isoflavone von 2 mg/Tag (SKLM, 2006) mit der Nahrung gegenüber. Der Verzehr dieser Isoflavon-haltigen Präparate führt daher zu einer mindestens 50-fach erhöhten Aufnahme an Isoflavonen, im Extremfall sogar zu einer 450-fach höheren Aufnahme.

P.-lobata-Wurzeln wurden vor dem 15. Mai 1997 gemäß der Novel-Food-Verordnung (VO (EG) Nr. 258/97) in der EU nicht in nennenswerter Menge als Lebensmittel verwendet. Daher sind *Pueraria-lobata*-Wurzeln als Novel Food anzusehen. Nur eine Verwendung von *Pueraria-lobata*-Wurzeln in Nahrungsergänzungsmitteln war vor dem 15. Mai 1997 bekannt. Informationen zur Menge und zur Dauer des Verzehrs in der EU liegen nicht vor, auch nicht aus Ländern außerhalb der EU, insbesondere aus dem asiatischen Raum. Daten, die belegen, dass eine Exposition in großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre stattgefunden hat, ohne dass schädliche Wirkungen aufgetreten sind, sind nicht verfügbar. Daher kann die in der EFSA-Leitlinie vorgesehene *presumption of safety* auf der Grundlage der verfügbaren Kenntnisse nicht bei der gesundheitlichen Bewertung der Wurzeln von *Pueraria lobata* angewendet werden.

Toxikologische Untersuchungen von *P.-lobata*-Wurzelextrakten ergaben keine Anzeichen für gesundheitliche Gefährdungen. Auch für Puerarin als mengenmäßig wichtiger Bestandteil liegen keine Belege für schädliche Wirkungen vor. Für Genistein wurde in umfangreichen toxikologischen Untersuchungen ein NOAEL-Wert von 50 mg/kg KG an Ratten nach subchronischer Gabe ermittelt; bei Verzehr von 18 g eines Wurzelpulvers werden 12,06 mg (Genistein, d.h. als Summe aus Genistein und Genistin unter der Annahme, dass Genistin vollständig im Körper in Genistein hydrolysiert wird) aufgenommen. Die Umrechnung des NOAEL-Wertes auf einen Menschen mit 60 kg KG einschließlich eines Unsicherheitsfaktors ergibt, dass keine Bedenken bestehen. In einzelnen *In-vitro*-Tests wurden mutagene Wirkungen für Coumestrol und Genistein nachgewiesen, wobei sich mutagene Wirkungen *in vivo* (tierexperimentell) zumindest für Genistein nicht bestätigen ließen.

Für Isoflavone und Coumestane sind estrogene Eigenschaften nachgewiesen worden. Die abschließende Beurteilung des Effektes von Isoflavonen auf das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit erhöhtem Risiko bzw. auf die Überlebenszeit bei Brustkrebspatientinnen ist derzeit nicht

möglich (SKLM, 2006). Insbesondere postmenopausale Frauen sind eine mögliche Risikogruppe.

Aus tierexperimentellen Studien und *In-vitro*-Untersuchungen mit Isoflavonen ist die Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushalts bekannt. Es ist nicht geklärt, ob diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können. Frauen in der Postmenopause sind bzgl. der Beeinflussung des Schilddrüsenhormonhaushaltes möglicherweise einem erhöhten Risiko ausgesetzt, da mit zunehmendem Alter das Risiko für subtherapeutische Schilddrüsenunterfunktionen zunimmt; alle Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion könnten ein erhöhtes Risiko haben.

Bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol (insbesondere aufgrund der postulierten Wirkung von *P.-lobata*-Wurzeln gegen zu hohen Alkoholkonsum) werden Enzyme gehemmt, die zu einem Anstieg an Acetaldehyd im Serum führen; ob damit ein erhöhtes Risiko für Neoplasmen im Bereich des Ösophagus, des Oropharynx und des Nasenraums verbunden sein könnte, ist nicht bekannt.

Mangels Daten sollten die Wurzeldroge von *P. lobata* und daraus hergestellte Extrakte vorsorglich nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden, ebenso nicht von Kindern und auch nicht von Frauen in der postmenopausalen Phase verzehrt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneistoffen, die über bestimmte Cytochrom-P450-Isoenzyme abgebaut werden, sollte möglichst vermieden werden.

Die Sicherheitsbewertung der *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. der daraus hergestellten Zubereitungen anhand der verfügbaren Informationen führt auf Level A gemäß der Leitlinien der EFSA zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund vieler noch ungeklärter Fragen keine abschließende gesundheitliche Bewertung möglich ist.

7.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit besteht bezüglich folgender wichtiger Punkte:

- Dosisbereich, in dem pharmakologische und toxische Wirkungen auftreten
- Daten zur Exposition
- Ausmaß und Relevanz der Interaktionen von Inhaltsstoffen von *Pueraria-lobata*-Wurzeln mit bestimmten Cytochrom-P450-Isoenzymen und Arzneistoffen, die über diese CYP abgebaut werden
- Beurteilung der estrogenen Effekte der in *Pueraria-lobata*-Wurzeln enthaltenen Isoflavone, insbesondere bei postmenopausalen Frauen im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko, speziell bei längerfristigem Verzehr
- Beurteilung, ob *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. die darin enthaltenen Isoflavone den Haushalt von Wachstumshormonen und Schilddrüsenhormonen beim Menschen beeinflussen können
- weitere mögliche Wirkungen bei einer durch *P.-lobata*-Wurzeln stark erhöhten täglichen Aufnahmemenge an Isoflavonen
- Wirkung zusammen mit Alkohol (Hemmung des Enzyms Aldehyddehydrogenase ALDH2, Ansammlung von Acetaldehyd im Körper und mögliche Bildung von Neoplasmen bei chronischer Anwendung von *P.-lobata*-Wurzeln bei gleichzeitigem hohem Alkoholkonsum)

Auf der Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Daten sind gesundheitliche Risiken insbesondere bei längerfristigem Verzehr von *P.-lobata*-Wurzeln und deren Zubereitungen nicht auszuschließen. Da jedoch diesbezüglich wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen, wird empfohlen, *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. daraus hergestellte Extrakte in Nahrungsergänzungsmitteln in die Liste C der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 aufzunehmen. Die Verwendung von *Pueraria-lobata*-Wurzeln bzw. daraus hergestellter Extrakte in Lebensmitteln bedarf einer Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97.

7.4 Referenzen

Arao T, Kinjo J, Nohara T, Isobe R (1995). Oleanene-type triterpene glycosides from Puerariae Radix. II. Isolation of saponins and the application of tandem mass spectrometry to their structure determination. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 43: 1176–1179.

Arao T, Kinjo J, Nohara T, Isobe R (1997). Oleanene-type triterpene glycosides from Puerariae Radix. IV. Six new saponins from *Pueraria lobata*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 45: 362–366.

Arao T, Udayama M, Kinjo J, Nohara T (1998). Preventive effects of saponins from the *Pueraria lobata* root on in vitro immunological liver injury of rat primary hepatocyte cultures. Planta Medica. 64: 413–416.

Bartholomew RM, Ryan DS (1980). Lack of mutagenicity of some phytoestrogens in the Salmonella/mammalian microsome assay. Mutation Research. 78: 317–321.

BfR (2007). Isolated isoflavones are not without risk. Updated BfR Expert Opinion No. 039/2007, 3 April 2007. Updated 29 October 2007.

Boué SM, Wiese TE, Nehls S, Burow ME, Elliott S, Carter-Wientjes CH, Shih BY, McLachlan JA, Cleveland TE (2003). Evaluation of estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 51: 2193–2199.

Chen G, Zhang J, Ye J (2001). Determination of puerarin, daidzein and rutin in *Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi by capillary electrophoresis with electrochemical detection. Journal of Chromatography A. 923: 255–262.

Chen S-B, Liu H-P, Tian R-T, Yang D-J, Chen S-L, Xu H-X, Chan ASC, Xie P-S (2006). High-performance thin-layer chromatographic fingerpints of isoflavonoids for distinguishing between Radix Puerariae Lobatae and Radix Puerariae Thomsonii. Journal of Chromatography A. 1121: 114–119.

Chen Y, Huang C, Zhou T, Zhang S, Chen g (2010). Biochanin A induction of sulfotransferases in rats. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 24: 102–114.

Cherdshewasart W, Sutjit W, Pulcharoen K, Chulasiri M (2009). The mutagenic and antimutagenic effects of the traditional phytoestrogen-rich herbs, *Pueraria mirifica* and *Pueraria lobata*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 42: 776–869.

Chiang H-M, Fang S-H, Wen K-C, Hsiu S-L, Tsai S-Y, Hou Y-C, Chi Y-C, Chao P-DL (2005). Life-threatening interaction between the root extract of *Pueraria lobata* and methotrexate in rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 209: 263–268.

Cho M-K, Park E-K, Yoon H-K, Kin D-H (2002). Antithrombotic and antiallergic activities of daidzein, a metabolite of puerarin and daidzin produced by human intestinal microflora. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 25: 1328–1332.

Chung HJ, Chung MJ, Houng S-J, Jeun J, Kweon D-K, Choi CH, Park J-T, Park K-H, Lee S-J (2009). Toxicological evaluation of the isoflavone puerarin and its glycosides. European Food Research and Technology. 230: 145–153.

Domon OE, McGarrity LJ, Bishop M, Yoshioka M, Chen JJ, Morris SM (2001). Evaluation of the genotoxicity of the phytoestrogen, coumestrol, in AHH-1 TK+/- human lymphoblastoid cells. Mutation Research. 474: 129–137.

Du G, Zhao HY, Zhang QW, Li GH, Yang FQ, Wang Y, Li YC, Wang YT (2010). A rapid method for simultaneous determination of 14 phenolic compounds in Radix Puerariae using microwave-assisted extraction and ultra high performance liquid chromatography coupled with diode array detection and time-of-flight mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 1217: 705–714.

EU-Kommssion. Novel Food Catalogue.
http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/whatimage.cfm?img= (Stand: 16.8.2010)

Gao G-y, Keung WM (2002). Research and development of Pueraria (Ge)-based medicinal products in China. In: *Pueraria* – the genus *Pueraria*. Keung WM (ed.), Taylor and Francis, London und New York. Kapitel 15.

Giri AK, Lu L-JW (1995). Genetic damages and the inhibition of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genetic damage by the phytoestrogens, genistein and daidzein, in female ICR mice. Cancer Letters. 95: 125–133.

Guerra MC, Speroni E, Broccoli M, Cangini M, Pasini P, Minghetti A, Crespi-Perellino N, Mirasoli M, Cantelli-Forti, Paolini M (2000). Comparison between Chinese medical herb *Pueraria lobata* crude extract and its main isoflavone puerarin. Antioxidant properties and effects on rat liver CYP-catalysed drug metabolism. Life Sciences. 67: 2997–3006.

Hirakura K, Morita M, Nkajima K, Sugama K, Takagi K, Niitsu K, Ikeya Y, Maruno M, Okada M (1997). Phenolic glucosides from the root of *Pueraria lobata*. Phytochemistry. 46: 921–928.

Hsu FL, Liu IM, Kuo DH, Chen WC, Su HC, Cheng JZ (2003). Antihyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Natural Products. 66: 788–792.

Hsu H-H, Chang C-K, Su H-C, Liu I-M, Cheng J-T (2002). Stimulatory effect of puerarin on α1A-adrenoceptor to increase glucose uptake into cultured C2C12cells in mice. Planta Medica. 68: 999–1003.

Hung PV, Morita N (2007). Chemical compositions, fine structure and physicochemical properties of kudzu (*Pueraria lobata*) starches from different regions. Food Chemistry. 105: 749–755.

Jang DS, Kim JM, Lee YM, Kim YS, Kim J-H, Kim JS (2006). Puerariafuran, a new inhibitor of advanced glycation end products (AGEs) isolated from the roots of *Pueraria lobata*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 54: 1315–1317.

Jeon G-C, Park M-S, Yoon D-Y, Shin C-H, Sin H-S, Um S-J (2005). Antitumor activity of spinasterol isolated from Pueraria roots. Experimental and Molecular Medicine 37: 111–120.

Jung DY, Ha H, Kim C (2004). Induction of growth hormone release by *Pueraria thunbergiana* Benth. Hormone and Metabolic Research. 36: 86–91.

Kang SC, Lee CM, Choi H, Lee JH, Oh JS, Kwak JH, Zee OP (2006). Evaluation of oriental medicinal herbs for estrogenic and antiproliferative activities. Phytotherapy Research. 20: 1017–1019.

Kaufmann PB, Duke JA, Brielmann H, Boik J, Hoyt JE (1997). A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein: Implications for human nutrition and health. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 3: 7–12.

Keung WM, Vallee BL (1998). Kudzu root: An ancient Chinese source of modern antidipsotropic agents. Phytochemistry. 47: 499–506.

Kim D-H, Yu K-U, Bae E-A, Han MJ (1998). Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 21: 628–630.

Kim JM, Lee YM, Lee GY, Jang DS, Bae KH, Kim JS (2006). Constituents of the roots of *Pueraria lobata* inhibit formation of advanced glycation end products (AGEs). Archives of Pharmacal Research. 29: 821–825.

Kim JM, Jang DS, Lee YM, Kim YS, Kim JS (2008). Puerarol from the roots of *Pueraria lobata* inhibits the formation of advanced glycation end products (AGEs) in vitro. Natural Product Sciences. 14: 192–195.

Kinjo J-E, Miyamoto I, Murakami K, Kida K, Tomimatsu T, Yamasaki M, Nohara T (1985b). Oleanene-sapogenols from Puerariae Radix. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 33: 1293–1296.

Kinjo J-E, Furusawa J-I, Baba J, Takeshita T, Yamasaki M, Nohara T (1987). Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. III. Isoflavonoids and related compounds in the roots and the voluble stems. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 35: 4846–4850.

Klein CB, King AA (2007). Genistein genotoxicity: Critical considerations of in vitro exposure dose. Toxicology and Applied Pharmacology. 224: 1–11.

Kulling SE, Metzler M (1997). Induction of micronuclei, DNA strand breaks and HPRT mutations in cultured Chinese Hamster V79 cells by the phytoestrogen coumestrol. Food and Chemical Toxicology. 35: 605–613.

Kulling SE, Rosenberg B, Jacobs E, Metzler M (1999). The phytoestrogens coumestrol and genistein induce structural chromosomal aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes. Archives of Toxicology. 73: 50–54.

Lau C-C, Chan C-O, Chau F-T, Mok DK-W (2009). Rapid analysis of Radix Puerariae by near-infrared spectroscopy. Journal of Chromatography A. 1216: 2130–2135.

Lee HK, Kim YK, Kim Y-H, Roh JK (1987). Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the Ames mutagenicity of medicinal herbs. Mutation Research. 192: 99–104.

Leung AY (2006). Traditional toxicity documentation of Chinese Materia Medica – an overview. Toxicology Pathology. 34: 319–326.

Li Y, Pan WS, Chen SL, Xu HX, Yang DJ, Chan ASC (2006). Pharmacokinetic, tissue distribution, and excretion of puerarin and puerarin-phospholipid complex in rats. Drug Development and Industrial Pharmacy. 32: 413–422.

Lin C-C, Wu C-I, Sheu S-J (2005). Determination of 12 Pueraria components by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Journal of Separation Science. 289: 1785–1795.

Lukas SE (2002). Human studies of kudzu as a treatment for alcohol abuse. In: Pueraria – the genus Pueraria. Keung WM (ed.), Taylor and Francis, London und New York. Kapitel 10.

Lukas SE, Penetar D, Berko J, Vicens L, Palmer C, Mallya G, Macklin EA, Lee Y-W (2005). An extract of the Chinese herbal root kudzu reduces alcohol drinking by heavy drinkers in a naturalistic setting. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 29: 756–762.

Ma Z, Wu Q, Lee DYW, Tracy M, Lukas SE (2005). Determination of puerarin in human plasma by high performance liquid chromatography. Journal of Chromatography B. 823: 108–114.

McClain RM, Wolz E, Davidoch A, Bausch J (2006a). Genetic toxicity studies with genistein. Food and Chemical Toxicology. 44: 42–55.

McClain RM, Wolz E, Davidoch A, Pfannkuch F, Edwards JA, Bausch J (2006b). Acute, subchronic and chronic safety studies with genistein in rats. Food and Chemical Toxicology. 44: 56–60.

McGregor NR (2007). *Pueraria lobata* (kudzu root) hangover remedies and acetaldehyde-associated neoplasm risk. Alcohol. 41: 469–478.

Mitich LW (2000). Kudzu [*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi]. Weed Technology. 14: 231–235.

Miyazawa M, Kameoka H (1988). Volatile flavour components of Puerariae Radix (*Pueraria lobata* Ohwi). Agricultural Biology and Chemistry. 52: 1053–1055.

Miyazawa M, Sakano K, Nakamura S-I, Kosaka H (2001). Antimutagenic activity of isoflavone from *Pueraria lobata*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 49: 336–341.

Morimoto I, Watanabe F, Osawa T, Okitsu T (1982). Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. Mutation Research. 97: 81–102.

Mun JG, Grannan MD, Lachcik PJ, Reppert A, Yousef Gg, Rogers RB, Janle EM, Waever CM, Lila MA (2009). In vivo metabolic tracking of 14C-radiolabelled isoflavones in kudzu (*Pueraria lobata*) and red clover (*Trifolium pratense*) extracts. British Journal of Nutrition. 102: 1523–1530.

Murakami T, Nishikawa Y, Ando T (1960). Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. IV. On the constituents of Pueraria root. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 8: 688–691.

Nohara T, Kinjo J, Furusawa J, Sakai Y, Inoue M, Shirataki Y, Ishibashi Y, Yokoe I, Komatsu (1993). But-2-enolides from *Pueraria lobata* and revised structures of puerosides A, B and sophoroside A. Phytochemistry. 33: 1207–1210.

OEPP/EPPO [European and Mediterranean Plant Protection Organization] (2007). *Pueraria lobata*. Bulletin OEPP/EPPO. 37: 230–235.

Ohshima Y, Okuyama T, Takahashi K, Takizawa T, Shibata S (1988). Isolation and high performance liquid chromatography (HPLC) of isoflavonoids from the Pueraria root. Planta Medica. 54: 250–254.

Park E-K, Shin J, Bae E-A, Lee Y-C, Kim D-H (2006). Intestinal bacteria activate estrogenic effect of main constituents puerarin and daidzin of Pueraria thunbergiana. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 29: 2432–2435.

Penetar DM, Teter CJ, Ma Z, Tracy M, Lee DY-W, Lukas SE (2006). Pharmacokinetic profile of the isoflavone puerarin after acute and repeated administration of a novel kudzu extract to human volunteers. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 12: 543–548.

Prasain JK, Jones K, Brissie N, Moore R, Wyss JM, Barnes S (2004). Identification of puerarin and its metabolites in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 52: 3708–3712.

Prasain JK, Peng N, Moore R, Arabshahi A, Barnes S, Wyss JM (2009). Tissue distribution of puerarin and its conjugated metabolites in rats assessed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Phytomedicine. 16: 65–71.

Qian Y, Li Z, Han X, Sun J, Zhou H, Liu Z (1999). Blocking effect of puerarin on calcium channel in isolated guinea pig ventricular myocytes. Chinese Medical Journal (Engl). 112: 787–789.

Record IR, Jannes M, Dreosti IE, King RA (1995). Induction of micronucleus formation in mouse splenocytes by the soy isoflavone genistein in vitro but not in vivo. Food and Chemical Toxicology. 33: 919–922.

Rong H, Stevens JF, Deinzer ML, De Cooman L, de Keukelaire D (1998). Identification of isoflavones in the roots of *Pueraria lobata*. Planta Medica. 64: 620–627.

Saller R, Reichling J (1996). *Pueraria lobata* – Eine Heilpflanze gegen Alkoholmißbrauch? Deutsche Apotheker Zeitung. 136: 677–679.

Seong S-K, Kim D-Y, Rhee J-W, Leem M-J, Rho Y-K, Lee H-Y, Ryu J-M, Ku S-K (2006). Single oral dose toxicity test of water extracts of Puerariae Radix in ICR mice. Journal of Toxicology and Environmental Health. 22: 431–438.

Shebek J, Rindone JP (2000). A pilot study exploring the effect of kudzu root on the drinking habits of patients with chronic alcoholism. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 6: 45–48.

Shibata S, Murakami T, Nishikawa Y, Harada M (1959). The constituents of Pueraria root. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 7: 134–136.

Sibao C, Dajian Y, Shilin C, Hongx X, Chan AS (2007). Seasonal variations in the isoflavonoids of Radix Puerariae. Phytochemical Analysis. 18: 245–250.

SKLM (2006). Isoflavone als Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln und diätetischen Lebensmitteln für besondere Zwecke. DFG-Senatskommission zur Beurteilung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Lebensmitteln.

Snyder RD, Gillies PJ (2003). Reduction of genistein clastogenicity in Chinese hamster V79 cells by daidzein and other flavonoids. Food and Chemical Toxicology. 41: 1291–1298.

Stöger EA, Friedl F (Hrsg.) (2003). Arzneibuch der Chinesischen Medizin; Monographien des Arzneibuches der Volksrepublik China 1990, 1995 und 2000. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

Stopper H, Schmitt E, Kobras K (2005). Genotoxicity of phytoestrogens. Mutation Research 574: 139–155.

Sun Y, Shaw P-C, Fung K-P (2007). Molecular authentication of Radix Puerariae Lobatae und Radix Puerariae Thomsonii by IST and 5S rRNA spacer sequencing. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 30: 173–175.

Sun YG, Wang SS, Feng JT, Xue XY, Linag XM (2008). Two new isoflavone glycosides from *Pueraria lobata*. Journal of Asian Natural Products Research. 10: 729–733 (Abstract).

Tanner RD, Hussain SS, Hamilton LA, Wolf FT (1979). Kudzu (*Pueraria lobata*): Potential agricultural and industrial resource. Economic Botany. 33: 400–412.

Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Somey H, Hori I, Metzler M, Barrett JC (2003). Cell-transforming activity and mutagenicity of 5 phytoestrogens in cultured mammalian cells. International Journal of Cancer. 105: 312–320.

Yanagihara K, Ito A, Toge T, Numoto M (1993). Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. Cancer Research. 53: 5815–5821.

Yang C-Y, Chen C-C, Lin S-J, Chen C-C, Lay H-L (2005). Component analysis of isoflavonoids in *Pueraria montana* and *Pueraria lobata* by high performance liquid chromatography. Crop, Environment and Bioinformatics. 2: 115–122.

Yasuda T, Kano Y, Saito K-i, Ohsawa K (1994). Urinary and biliary metabolites of daidzin and daidzein in rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 17: 1369–1374.

Yasuda T, Kano Y, Saito K-i, Ohsawa k (1995). Urinary and biliary metabolites of puerarin in rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 18: 300–303.

Yasuda T, Endo M, Kon-no T, Kato T, Mitsuzuka M, Ohsawa K (2005). Antipyretic, analgesic and muscle relaxant activities of Pueraria isoflavonoids and their metabolites from *Pueraria lobata* Ohwi – a traditional Chinese drug. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 28: 1224–1228.

Yoo S-H, Perera C, Shen J, Ye L, Suh D-S, Jane J-L (2009). Molecular structure of selected tuber and root starches and effect of amylopectin structure on their physical properties. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 57: 1556–1564.

Zhang G-Q, Hao X-M, Dai D-Z, Zhou P-A, Wu C-H (2003). Puerarin blocks Na+ current in rat ventricular myocytes. Acta Pharmacologica Sinica. 24: 1212–1216.

Zhang HJ, Yang XP, Wang KW (2010). Isolation of two new C-glucofuranosyl isoflavones from *Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi with HPLC-MS guiding analysis. Journal of Asian Natural Products Research. 12: 293–299 (Abstract).

Zhang Y, Xu Q, Yhang X, Chen J, Liang X, Kettrup A (2005a). High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometray of identification of isoflavones and description of the biotransformation of kudzu root. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 383: 787–796.

Zhang Y, Chen J, Zhang C, Wu W, Liang X (2005b). Analysis of estrogenic components in kudzu root by bioassay and high performance liquid chromatography. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 94: 375–381.

Zheng J, Chen B, Jiang B, Zeng L, Tang Z-R, Fan L, Zhou H-H (2010). The effects of puerarin on CYP2D6 and CYP1A2 activities in vivo. Archives of Pharmacal Research. 33: 243–246.

Zhu Y-P, Zhang H-M, Zeng M (2002). Pueraria (Ge) in traditional Chinese herbal medicine. In: Keung WM (ed.), *Pueraria* – the genus *Pueraria*. Taylor and Francis, London und New York.

8 *Tribulus terrestris* L. (Erdstachelnuss)

8.1 Ergebnis

Tribulus terrestris wurden vor dem 15. Mai 1997 in der EU nicht in nennenswerter Menge als Lebensmittel verwendet und ist daher gemäß der Novel-Food-Verordnung[68] ein neuartiges Lebensmittel. Allerdings war vor dem 15. Mai 1997 die Verwendung von *Tribulus terrestris* in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt (Novel Food Katalog, 2010).

Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Nur der Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln ist vor 1997 belegt. Es ist unwahrscheinlich, dass diese von größeren Bevölkerungsgruppen über einen längeren Zeitraum eingenommen wurden. Das heißt, es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der oberirdischen Pflanzenteile, von großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führt. Damit kann eine *presumption of safety*, wie sie von der EFSA definiert ist, nicht angenommen werden. Des Weiteren gibt es keine Humanstudien, die unerwünschte Wirkungen systematisch untersucht haben. Lediglich in einer Humanstudie wurde die Angabe gemacht, dass keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind. Tierexperimentelle Studien der oberirdischen Pflanzenteile bzw. von Extrakten daraus zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität, die den üblichen Standards entsprechen, sind nicht verfügbar.

Hinweise auf mögliche gesundheitliche Bedenken ergeben sich aus dem Nachweis von Alkaloiden, insbesondere Harman und Norharman, in der Pflanze. Über das Vorhandensein bzw. die Konzentrationen in Nahrungsergänzungsmitteln dieser genotoxischen und mutagenen Substanzen liegen keine Informationen vor.

Häufig werden *Tribulus-terrestris*-Produkte wegen angeblich anaboler Wirkungen beworben, die auf einer Erhöhung der körpereigenen Testosteronkonzentration beruhen sollen. Auf Basis der derzeit verfügbaren Daten wird die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Beeinflussung des Testosteronspiegels als unwahrscheinlich eingestuft.

Eine lebertoxische Wirkung, wie sie bei Wiederkäuern gefunden wurde und die zur heftigen hepatogenen Photosensibilisierungsreaktionen führt, ist in monogastrischen Tieren oder beim Menschen nicht beschrieben worden. Ein Auftreten lebertoxischer Wirkungen bei Menschen, die Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* in beschriebenen Dosierungen einnehmen, wird als unwahrscheinlich eingestuft.

Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten zu gesundheitlichen Risiken durch den Verzehr der oberirdischen Teile von *Tribulus terrestris* und deren Zubereitungen sind unzureichend und es bestehen erhebliche wissenschaftliche Unsicherheiten. Nach dem gegenwärtigen lückenhaften Kenntnisstand wird bei den zu erwartenden Aufnahmemengen das Auftreten möglicher gesundheitlicher Schäden als unwahrscheinlich eingeschätzt. Daher ist eine Aufnahme der oberirdischen Teile von *Tribulus terrestris* bzw. daraus hergestellter Extrakte, die in Form von Nahrungsergänzungsmitteln vertrieben werden, in den Anhang III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 nicht gerechtfertigt.

Die Verwendung der oberirdischen Teile von *Tribulus terrestris* bzw. daraus hergestellter Extrakte in anderen Lebensmitteln bedarf einer Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97.

[68] VO (EG) Nr. 258/97 „Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten“

8.2 Stellungnahme

8.2.1 Identität der Pflanze und der pflanzlichen Zubereitung (HagerDIGITAL, 2008)

- Familie: *Zygophyllaceae* (Jochblattgewächse)
- Gattung: *Tribulus* L.
- Art: *Tribulus terrestris* L.
- Synonyme: *Tribulus languinosus* L., (Erd-)Burzeldorn
- gebräuchliche Bezeichnung: Erdsternchen, Teufelsdorn, Erdstachelnuss, Bettlernuss, Dreispitz, Erdwurzeldorn
- engl.: calthrop, caltrap, caltrop, puncturevine, puncture vine, Devil's thorn; chin.: Ying-jili (Wangchuk, 2006)
- bewertete Teile: oberirdische Teile
- geographische Herkunft: Mittelmeergebiet, Zentralasien und im tropischen Afrika, weltweite Verbreitung
- Anbau- und Erntebedingungen: keine Informationen
- Verfälschungen/Verwechslungen: keine Informationen

8.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für Nahrungsmittel, die oberirdische Teile von *Tribulus terrestris* enthalten, sind keine Produktionsverfahren bekannt.

8.2.3 Chemische Zusammensetzung

Die Früchte von *Tribulus terrestris* enthalten 10,9 % Protein, 8,0 % Kohlenhydrate, 10,1–13 % Asche, 4,3 % Fett, 1,3 % Resin und 0,2 % Tannine (Bose et al., 1963; Vasi und Kalintha, 1982). Für andere oberirdische Pflanzenteile liegen Informationen zu diesen Inhaltsstoffen nicht vor.

8.2.3.1 Saponine

Wesentliche sekundäre Pflanzenstoffe von *Tribulus terrestris* ist eine Vielzahl von **Furostanol- und Spirostanolsaponinen**, die sich von den Sapogeninen Tigogenin (CAS 77-60-1), Neotigogenin (CAS 470-01-9), Gitogenin (CAS 511-96-6), Neogitogenin (Compound ID: 12304409), Hecogenin (CAS 467-55-0), Neohecogenin (CAS 509-99-9), Diosgenin (CAS 512-04-9, 512-06-1), Chlorogenin (CAS 562-34-5), Ruscogenin (CAS 35882-30-5) und Sarsasapogenin (CAS 82597-74-8) ableiten (Kostova und Dinchev, 2005). Eine Übersicht dieser Verbindungen findet sich bei Kostova und Dinchev (2005). Es wurden darüber hinaus weitere Arbeiten über die Identifikation neuer Saponine in Früchten bzw. oberirdischen Pflanzenteilen veröffentlicht (De Combarieu et al., 2003; Dinchev et al., 2008; Liu et al., 2010a; Liu et al., 2010b; Su et al., 2009a; Su et al., 2009b; Wang et al., 2009; Xu et al., 2009; Xu et al., 2010a; Xu et al., 2010b; Xu et al., 2010c; Yan et al., 1996).

Als charakteristischer Vertreter dieser Stoffgruppe in Tribulus terrestris und Leitsubstanz in vielen Nahrungsergänzungsmitteln wird das Furostanolsaponin Protodioscin (CAS 55056-80-9, 26-O-β-D-Glycopyranosyl-22-hydroxyfurost-5-ene-3β,26-diol-3-O-β-diglucorhamnosid) angesehen. Protodioscin wurde in allen untersuchten oberirdischen Pflanzenteilen von Dinchev et al. (2008) nachgewiesen.

Saponine sind schwierig zu analysieren und zu quantifizieren (Wang et al., 2006). Menge (siehe Tabelle 8.1) und Zusammensetzung der Steroidsaponine variieren erheblich in Abhängigkeit von der geographischen Herkunft, vom Pflanzenteil und von der Wachstumsphase der Pflanze (Dinchev et al., 2008; Kostova und Dinchev, 2005; Li et al., 2009; Salamon et al., 2006). Dies trifft auch für die Leitsubstanz Protodioscin zu (Dinchev et al., 2008). Der Gesamtfurostanolgehalt von ganzen Pflanzen aus der Slowakei liegt zwischen 27,7 und 37,1 mg/g, wobei die Gehalte in Wurzeln mit 10,4–12,2 mg/g niedriger sind als in Blättern und Stängeln (Salamon et al., 2006). Hauptsapogenine in Pflanzen chinesischer Herkunft sind Tigogenin und Hecogenin, deren Anteil am Gesamtsteroidgehalt je nach Standort zwischen 24,7 und 44,9 % liegt (Li et al., 2009). Die Anteile von Neohecogenin und Gitogenin sollen dagegen relativ stabil zwischen 13,6 und 15,7 % liegen (Li et al., 2009).

Im Vergleich der Pflanzenteile von Pflanzen unterschiedlicher Herkunft sind die niedrigsten Konzentrationen an Protodioscin in den Früchten (siehe Tabelle 8.1) und insbesondere in Pflanzen aus Indien und Vietnam im Vergleich zu Pflanzen aus Bulgarien, Griechenland, Serbien, Mazedonien, Türkei und Georgien nachweisbar (Dinchev et al., 2008). Erhebliche Unterschiede in Menge, Zusammensetzung und Verteilung in der Pflanze sowie in Abhängigkeit von der Herkunft zeigen sich auch für die Furostanolsaponine Prototribestin (CAS 425407-43-8) und Pseudoprototribestin (CAS 102115-79-7) und die Spirostanolsaponine Dioscin (19057-60-4), Tribestin und Tribulosin (CAS 79974-46-2) (Tabelle 8.1).

Am Beispiel von Rutin (siehe Tabelle 8.1) ist zu erkennen, dass die hohe Variation in Bezug auf Herkunft und Verteilung in Pflanzenteilen auch für andere Stoffe zu finden ist.

Tabelle 8.1: Gehalte (mg/g) einiger Inhaltsstoffe von *Tribulus terrestris* in verschiedenen Pflanzenteilen von Pflanzen unterschiedlicher Herkunft (Bulgarien, China, Georgien, Griechenland, Indien, Mazedonien, Serbien, Türkei, Vietnam)

	Oberirdische Teile	Blätter	Früchte	Stängel	Referenz
Protodioscin	0,033–10,27	0,014–13,37	0–2,45	0,004–2,76	(Dinchev et al., 2008; Ganzera et al., 2001; Sane et al., 2004)
Prototribestin	0–7,429	0–7,318	0–0,727	0–0,408	(Dinchev et al., 2008)
Pseudoprotodioscin	0,0007–1,049	0,010–0,358	0–0,442	0–0,158	(Dinchev et al., 2008)
Dioscin	0,0004–0,922	0–0,896	0–0,061	0–0,009	(Dinchev et al., 2008)
Tribestin	0–2,266	0–0,627	0–0,035	0–0,028	(Dinchev et al., 2008)
Tribulosin	0,0003–0,221	0,008–6,442	0–4,197	0,002–1,851	(Dinchev et al., 2008)
Rutin	0,005–2,197	0,077–2,037	0,024–0,763	0,092–0,111	(Dinchev et al., 2008)

Von Pflanzen aus Bulgarien und Indien wurden sowohl Früchte als auch Blätter, Stängel und oberirdische Teile untersucht. Von weiteren vier Standorten wurden sowohl Früchte als auch oberirdische Teile untersucht (Dinchev et al., 2008). Der Vergleich der Konzentrationen einiger Inhaltsstoffe in den Früchten mit den Gehalten in Blättern, Stängeln und oberirdischen Pflanzenteilen einer Pflanze verdeutlicht, dass die Gehalte von Protodioscin, aber auch die anderer Inhaltsstoffe, in den oberirdischen Teilen im Wesentlichen durch die Konzentrationen in den Blättern bestimmt wird und die Früchte im Verhältnis nur geringe Mengen Protodioscin enthalten.

Ebenfalls erhebliche Unterschiede im Protodioscingehalt zeigt die Analyse verschiedener Produkte mit *Tribulus terrestris*. In drei untersuchten Produkten wurden Gehalte von 1,76, 8,47 bzw. 64,92 mg/g bestimmt (Ganzera et al., 2001). Saponingehalte in Nahrungsergänzungsmitteln können erheblich unter den deklarierten Mengen liegen (Mulinacci et al., 2003).

8.2.3.2 Alkaloide

Über den Alkaloidgehalt in der Pflanze gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Laut Bose (1963) enthalten die Früchte 0,3 mg/g nicht näher charakterisierte Alkaloide. Bourke et al. (1992) fand in den oberidischen Teilen (australische Pflanze) 0,044 mg/g Gesamtalkaloide. Davon machen die β-Carboline Harman (CAS 486-84-0) und Norharman (CAS 244-63-3) zusammen ca. 91 % aus (Bourke et al., 1992). Außerdem konnte Tribulusterin (CAS 29700-20-7) in den Früchten nachgewiesen werden (Bremner et al., 2004; Wu et al., 1999). Dagegen konnte Wangchuk (2006) in oberirdischen Teilen australischer Pflanzen keine Alkaloide nachweisen (Wangchuk P, 2004).

Tsuchiya et al. (1999) haben (neben Harmol und Harmalol) 0,000096–0,00014 mg/g Norharman und 0,000075–0,000143 mg/g Harman in *Tribulus terrestris* gemessen (Tsuchiya et al., 1999). Ob die ganze Pflanze untersucht wurde oder nur ein oder mehrere Pflanzenteile, wird nicht angegeben.

8.2.3.3 Weitere Inhaltsstoffe

Neben Steroidsaponinen und Alkaloiden wurden zahlreiche Flavonoidglykoside (abgeleitet von Quercetin, Kaempferol und Isorhamnetin) in den Früchten detektiert (Saleh et al., 1982; Su et al., 2009b). Weiterhin wurden β-Sitosterol, Stygmasterol, Campesterol (CAS 474-62-4) in oberirdischen Teilen gefunden (Tomova et al., 1973). Zimtsäure-Imid-Derivate (z.B. Tribulusamid A und B [CAS 218622-86-7], Terrestriamid [157536-49-7], N-trans-Coumaroyltyramin [CAS 36417-86-4], Tribulusimid C, N-trans-Caffeoyltyramin) konnten in den Früchten nachgewiesen werden (Li et al., 1998; Lv et al., 2008; Wu et al., 1999).

Weitere Stoffe, die aus den oberirdischen Teilen isoliert werden konnten, sind Terresoxazine (Huang et al., 2004) und das Polysaccharid Rhamnogalacturonan (Chen et al., 2002).

8.2.4 Spezifikation

Es sind in Europa keine Spezifikationen der oberirdischen Teile von *Tribulus terrestris* als Lebensmittel bekannt.

8.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Angaben zur Stabilität von Zubereitungen oberirdischer Teile von *Tribulus terrestris* liegen nicht vor.

8.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Tribulus terrestris wurden vor dem 15. Mai 1997 in der EU nicht in nennenswerter Menge als Lebensmittel verwendet und ist daher gemäß der Novel-Food-Verordnung[69] ein neuartiges Lebensmittel.

Allerdings war vor dem 15. Mai 1997 die Verwendung von *Tribulus terrestris* in Nahrungsergänzungsmitteln bekannt (Novel Food Katalog, 2010). *Tribulus terrestris* wird in Nahrungsergänzungsmittel allein oder in Kombination mit anderen Stoffen (Tabelle 8.2) vor allem für Sportler vermarktet. Dabei soll es unter anderem Kraft- und Muskelzuwachs fördern[70]. Des Weiteren sollen diese Produkte die Libido und die Potenz steigern[71].

8.2.7 Andere Verwendungszwecke

Im Chinesischen Arzneimittelbuch wird eine orale Anwendung der Früchte bei Husten, Kopfschmerzen und Mastitis beschrieben (WHO, 2009). Im Chinesischen Arzneimittelbuch werden 6–9 g Früchte als Dekokt über den Tag verteilt empfohlen und das ayurvedische Arzneimittelbuch Indiens gibt 3–6 g der gemahlenen rohen Früchte als Dekokt als Dosierung an (WHO, 2009).

Traditionell sind verschiedene orale arzneiliche Anwendungen der Früchte zur Behandlung von abdominalen Blähungen, Durchfall, Nierensteinen, Nasenbluten und der Weißfleckenkrankheit beschrieben. Außerdem sind traditionelle Anwendungen als Aphrodisiakum, Diuretikum, Galaktagogum, allgemeines Tonikum und uterines Tonikum bekannt (WHO, 2009). Die ganze Pflanze, aber besonders die Früchte, werden in Indien arzneilich genutzt: zur Kühlung, lindernd, tonisierend, aphrodisierend, abführend, adstringierend, bei Impotenz, Spermatorrhoe, Gonorrhoe, anderen urogenitalen Erkrankungen, Herzkrankheiten, Husten, Postpartumhämorrhagie, Dysenterie, zum Gurgeln, bei Skabies, Anämie, Ophthalmie, als Diuretikum bei Harnwegserkrankungen, Dysurie etc. Die Anwendung erfolgt in der Regel als Dekokt (HagerDIGITAL, 2010; Vasi und Kalintha, 1982). Der Saft der Früchte wird auch als Emmenagogum in der indischen Medizin verwendet (Gupta et al., 2005). In der indischen Medizin werden neben den Früchten auch die Wurzeln und Blätter verwendet (Gupta et al., 2005). In Südindien wird eine Zubereitung aus frischen Blättern und Stängeln zur Behandlung von Gonorrhoe und Dysurie eingesetzt (Gupta et al., 2005). In Westafrika werden die Blätter als Nahrungsmittel, Tonikum, Adstringens, Galactagogum, Diuretikum und bei Entzündungen der Schleimhäute verwendet (HagerDIGITAL, 2010). Referenzen für diese Anwendungen, insbesondere für die Verwendung als Nahrungsmittel, werden nicht angegeben. Des Weiteren werden die oberirdischen gemahlenen Pflanzenteile arzneilich bei ischämischen zerebro-kardiovaskulären Erkrankungen in China (XINNAO SHUTONG ®) verwendet (Fang et al., 1998). In der Traditionellen chinesischen Medizin nutzt man die Früchte von *Tribulus terrestris* als „Ci Ji Li“ bei Augenproblemen, Ödemen, abdominalen Blähungen, Leukorrhoe und der Weißfleckenkrankheit (Wang et al., 1997). Ein Dekokt der Blätter und Früchte soll bei Nierenerkrankungen, insbes. Nierensteinen, Husten, Angina pectoris, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie helfen (Al-Ali et al., 2003).

Die Pflanze kann als Ausgangsmaterial von zur Hormonsynthese geeigneten Sapogeninen dienen (HagerDIGITAL, 2010).

[69] VO (EG) Nr. 258/97 „Verordnung über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten“
[70] siehe z.B. http://www.body-attack.de/Tribulus-Terrestris-1200.html (Stand: 20.12.2010)
[71] siehe z.B. http://www.libilov.com/index.htm (Stand: 20.12.2010)

8.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Die WHO hat 2009 eine Monographie zur medizinischen Verwendung der Früchte von *Tribulus terrestris* veröffentlicht (WHO, 2009). Demnach gibt es keine arzneiliche Anwendung der Früchte, die durch klinische Daten gestützt wird. Im Chinesischen Arzneimittelbuch wird eine orale Anwendung bei Husten, Kopfschmerzen und Mastitis beschrieben (WHO, 2009). Traditionell sind verschiedene weitere arzneiliche Anwendungen beschrieben (siehe Abschnitt 7.2.7 „Andere Verwendungszwecke“). Als Dosierung werden diejenigen des Chinesischen Arzneimittelbuches und des ayurvedischen Arzneimittelbuches Indiens angegeben: 3–6 g der gemahlenen rohen Droge als Dekokt bzw. 6–9 g als Dekokt über den Tag verteilt. Laut WHO liegen keine Informationen zu unerwünschten Wirkungen, karzinogenen, mutagenen und endokriner Effekten, teratogenen Wirkungen und nichtteratogenen Wirkungen während der Schwangerschaft, Wirkungen in der Stillzeit und während der Kindheit vor. Daher empfiehlt die WHO, Produkte mit *Tribulus terrestris* nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit einzunehmen. Ebenso sollten Kinder unter 12 Jahren keine Produkte mit *Tribulus terrestris* einnehmen (WHO, 2009).

8.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

In Tabelle 8.2 sind einige Nahrungsergänzungsmittel, die *Tribulus terrestris* enthalten, aufgeführt. Diese Beispiele verdeutlichen, dass für die meisten Produkte nicht ersichtlich wird, welche Pflanzenteile verwendet werden. In den meisten Fällen handelt es sich um Extrakte. Meist wird mit einem hohen Saponinanteil geworben, quantitative Angaben fehlen oft. Anhand dieser Beispiele sind Tagesverzehrsmengen bis zu 3.600 mg Extrakt (und darüber) und bis zu 1.800 mg Saponine möglich. Angaben zur Extraktzubereitung und Saponinzusammensetzung fehlen bei allen genannten Beispielen. Zum Teil findet sich die Information, dass die Zubereitungen auf den Saponingehalt standardisiert sind.

Tabelle 8.2: Beispiele für Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* als Mono- oder Kombinationspräparat und maximale tägliche Zufuhrmengen der *Tribulus-terrestris*-Zubereitung sowie der Saponine (soweit bekannt)

Name	Pflanzenteil	Zubereitung	Standardisiert auf Saponingehalt	Max. Menge/d	Max. Saponinmenge/d
Monopräparate					
Body Attack *Tribulus terrestris* 1200[72]	ganze Pflanze	Extrakt	keine Angaben	1.200 mg	
Tribestan ® [73]	unter- oder oberirdische Teile[74]	Extrakt	keine Angaben	1.500 mg	
Tribulus[75]	Frucht	Extrakt	40 % Furostanolsaponine	1.250 mg	500 mg
	Blätter	Pulver			450 mg
Tribulus[76]	Blätter und Früchte	Extrakt	mind. 45 %	1.000 mg	
Tribulus max[77]	keine Angaben	Extrakt	keine Angaben	1.750 mg	
Tribulus terrestris[78]	Fruchtkapsel	Pulver	keine Angaben	1.600 mg	
IronMaxx *Tribulus terrestris*[79]	keine Angaben	Extrakt	keine Angaben	1.200 mg	
Kombinationspräparate					
Libilov[80]	Blätter	Extrakt	45 % Protodioscin	1.500 mg	675 mg
Big Zone Tributec 1200[81]	keine Angabe	Extrakt	keine Angaben	1.200 mg	
Powerstar *Tribulus* TT[82]	keine Angaben	keine Angaben	40 % Saponine	4.500 mg	1.800 mg
Tribustack® eXtreme 150 ULTRACAPS®[83]	keine Angaben	Extrakt	keine Angaben	3.600 mg	
Tribulus terrestris Pro[84]	keine Angaben	Extrakt	keine Angaben	1.280 mg	
Tribulus-Terrestris[85]	keine Angaben	Extrakt	43 % Saponine	keine Angaben	
Tribu-Stack[86]	keine Angaben	Extrakt	43 % Saponine	1.200 mg	516 mg
Tri-Complex *Tribulus*[87]	keine Angaben	Extrakt	80 % Furostanolsaponine	1.800 mg	1.440 mg

[72] http://www.body-attack.de/Tribulus-Terrestris-1200.html (Stand: 20.12.2010);
[73] http://www.tribestan.com/tribulus-substance.phtml (Stand: 30.09.2010), http://www.tribestan.org (Stand: 20.12.2010)
[74] unterschiedliche Angaben auf der Homepage
[75] http://biovea-deutschland.de/%28S %28nhtspe55iien2i45qhu0qefb %29 %29/product_detail.aspx?PID=470&rs=true (Stand: 20.12.2010)
[76] http://www.nutriformlabs.com/de/product_info.php?language=de&info=p65_Tribulus---100-Kapseln.html&refID=google&gclid=CNSpka2E-6UCFci-zAodTCou1A (Stand: 20.12.2010)
[77] http://www.nutrishop-onlineshop.de/tribulus.html?gclid=CNmSgq6E-6UCFQm_zAodhFu_mQ (Stand: 20.12.2010)
[78] http://www.auvito.de/180-kapseln-tribulus-terrestris-400-mg-reines-pulver-ohne-jegliche-zusaetze-zertifiziert/artnr15823355/details.html (Stand: 16.07.2010)
[79] http://www.ms-sportversand.de/products/de/Testosteron-Booster/Tribulus-Terrestris-Tricaps.html?refID=GOOGLE_RSS_FEED_REFID (Stand: 16.07.2010)
[80] http://www.libilov.com/index.htm (Stand: 20.12.2010)
[81] http://www.pharmasports.de/pharmasports/products/Testosteron-Booster/Big-Zone-Tributec-1200.html (Stand: 20.12.2010)
[82] http://www.sportnahrung-engel.de/product_info.php?info=p781_Powerstar-Tribulus-Terrestris---150-Kapseln.html (Stand: 20.12.2010)
[83] http://www.bodystar.de/shop/tribustack_extreme__590.htm#Beschreibung-1 (Stand: 16.07.2010)
[84] http://www.ironbody.de/shop/products/de/Sportnahrung/Hormonbooster-Spezial/Tribulus-Terrestris-120-Kapseln-Dose.html?refID=froogle& (Stand: 16.07.2010)
[85] http://www.goldfield.com/$WS/goldfield/websale7_shop-goldfield/benutzer/templates/ws-customer/$ws-customer-data/pdf_01aa/D-T910.pdf (Stand: 16.07.2010)
[86] http://www.goldfield.com/$WS/goldfield/websale7_shop-goldfield/benutzer/templates/ws-customer/$ws-customer-data/pdf_01aa/D-T910.pdf (Stand: 16.07.2010)
[87] http://www.24-sporternaehrung.de/index_37_g_dose_test-x_250_metabolic_activator.html (Stand:16.07.2010)

8.2.9.1 Alkaloide

Über die Gehalte an β-Carbolinen in den Nahrungsergänzungsmitteln mit *Tribulus terrestris* liegen keine Informationen vor.

Die beiden Hauptalkaloide (nach Bourke et al., 1992) in den oberirdischen Teilen von *Tribulus terrestris*, Norharman und Harman, werden auch über andere Quellen aufgenommen. Hauptexpositionsquelle sind neben Zigarettenrauch (Haupt- und Nebenstrom) gegrilltes und gekochtes Fleisch, getoastetes Brot und Espresso/Kaffee (Tabelle 8.3). Die Gehalte im Kaffee sind abhängig von der Kaffeeart und der Brühzeit, während die Röstzeit kaum einen Einfluss hat (Alves et al., 2007).

Tabelle 8.3: Gehalte an Norharman und Harman im Zigarettenrauch und ausgewählten Lebensmitteln mit besonders hohen Konzentrationen

	Norharman	Harman	Referenz
Zigarettenrauch, Hauptstrom (eine Zigratte)	900–4.240 ng	360–2.240 ng	(Totsuka et al., 1999)
gegrilltes Fleisch	458–795 ng/g	68–169 ng/g	(Totsuka et al., 1999)
getoastetes Brot	42–164 ng/g	n.d.	(Herraiz, 2004)
gekochtes Fleisch	36–128 ng/g	21–32 ng/g	(Herraiz, 2004)
Espresso und Kaffee	24–346 µg/l	5–145 µg/l	(Alves et al., 2007; Herraiz, 2002; Herraiz, 2004)

Exposition über verschiedene Lebensmittel wurde von Pfau und Skog (2004) auf maximal 4 µg/kg Körpergewicht Norharman und 1 µg/kg Körpergewicht Harman geschätzt (Pfau und Skog, 2004). Bei einem 60 kg schweren Menschen entspricht das einer täglichen maximalen Aufnahme von 240 µg Norharman und 60 µg Harman.

Dazu kommt eine endogene Bildung, die pro Tag schätzungsweise 50–100 ng/kg Körpergewicht Norharman und 20 ng/kg Körpergewicht Harman beträgt (Pfau und Skog, 2004). Bei einem 60 kg schweren Menschen entspricht das 3–6 µg Norharman bzw. 1,2 µg Harman. Erhöhte Plasmawerte von Norharman und Harman sind bei kranken Personen, Alkoholikern und bei Rauchern bekannt (Pfau und Skog, 2004).

Legt man die Werte von Bourke et al. (1992) und die höchste Aufnahme entsprechend der in Tabelle 8.3 gesammelten Daten zugrunde, kommt man auf eine mögliche Exposition von Norharman und Harman über Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* von 180 µg pro Tag[88]. Dies entspricht 60 % der von Pfau und Skog (2004) geschätzt maximalen Aufnahme dieser beiden Stoffe über Lebensmittel[89].

8.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

8.2.10.1 Humandaten

Es konnten fünf Studien identifiziert werden, welche die Wirkung von *Tribulus terrestris* als Extrakt untersuchten (Tabelle 8.4). Die Angabe, welches Pflanzenteil zur Extraktherstellung verwendet wurde, fehlt in den meisten Studien. Vier der Studien (Antonio et al., 2000; Neychev und Mitev, 2005; Rogerson et al., 2007; Saudan et al., 2008) konnten keine Hinweise finden, dass diese Produkte Einfluss auf die Muskelkraft, die Köperzusammensetzung oder den Androgenstoffwechsel haben (so wie bei den meisten *Tribulus*-Produkten behauptet oder suggeriert). Nur eine dieser vier Studien (Antonio et al., 2000) geht auf das Auftreten

[88] 0,044 mg/g Alkaloide * 0,91 (Anteil Norharman und Harman) * 4,5 g (max. tägliche Aufnahme als Nahrungsergänzungsmittel
[89] bezogen auf einen 60 kg schweren Menschen

möglicher unerwünschter Wirkungen ein. In dieser Studie sind keine unterwünschten Wirkungen aufgetreten. In der fünften Studie (Milasius et al., 2009) wird nach zehn Tagen ein signifikanter Anstieg des Bluttestosteronspiegels von 25,4 nM auf 28,6 nM verzeichnet. Dieser Anstieg war nur temporär, Daten der Kontrollgruppe fehlen und die Relevanz der Veränderung ist fragwürdig. Aufgrund wesentlicher Mängel in der Methodik sind die Daten und deren Interpretationen seitens der Autoren nicht belastbar. Angaben zu unerwünschten Wirkungen fehlen ebenfalls.

In einer Studie mit zwei gesunden Frauen hat die Einnahme von dreimal täglich zwei Kapseln (à 250 mg) eines Nahrungsergänzungsmittels mit dem Extrakt von *Tribulus terrestris* über zwei Tage nicht zu auffälligen Steroidwerten in den Urinproben geführt (Saudan et al., 2008). Damit wurde ein Fallbericht entkräftet, bei dem bei zwei Athletinnen auffällige Urinproben, die auf die Einnahme von Testosteron oder einer Vorläufersubstanz hinweisen, mit der regelmäßigen Einnahme eines Extraktes von *Tribulus terrestris* in Zusammenhang gebracht wurden (Saudan et al., 2008). Ob bei der Studie und dem Fallbericht das gleiche *Tribulus*-Produkt verwendet wurde, ist nicht bekannt. Es ist nicht auszuschließen, dass Produkte mit *Tribulus terrestris* nicht deklarierte anabole/androgene Steroide enthalten (Geyer et al., 2000). Allerdings vermuten Geyer et al., dass es sich im Fall der von ihnen untersuchten Produkte nicht um bewusste Fälschungen, sondern um Kontaminationen der Nahrungsergänzungsmittel handelt.

Weitere vier Studien untersuchten den Einfluss von *Tribulus terrestris* in Kombination mit 4-Androstendiol, Dehydroepiandrostendion (DHEA) und anderen Stoffen (Tabelle 8.4). Diese Studien sind daher nicht geeignet, die Wirkung von *Tribulus terrestris* einzuschätzen.

Eine Studie (nur Abstact verfügbar, Artikel in Chinesisch) fand bei einer Untersuchung mit 406 Patienten mit Angina pectoris, dass die Behandlung mit einem Saponin von *Tribulus terrestris* (Substanz und Menge nicht im Abstract genannt) die koronaren Herzarterien erweitert und die koronare Durchblutung verbessert. Es soll, für längere Zeit eingenommen, keine unerwünschten Wirkungen gezeigt haben (Wang et al., 1990).

Auf den Internetauftritten für zwei Produkte[90] mit *Tribulus terrestris* sind verschiedene Studien vorgestellt, die ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit belegen sollen. Eine wissenschaftliche Bewertung der Validität der Studien ist nicht möglich. Daher werden diese Untersuchungen nicht berücksichtigt.

8.2.10.1.1 Fallberichte

Ein weiterer Fallbericht wurde 2010 veröffentlicht. Ein 28-jähriger Mann trank an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwei Liter „*Tribulus-terrestris*-Wasser“. Er litt darauf unter ausgeprägter Schwäche in den unteren Extremitäten, Unwohlsein, geringem Appetit und bekam zwei Krampfanfälle. Der Blutdruck war erhöht (180/110 mmHg). Blut und Urinuntersuchungen zeigten eine eingeschränkte Nierenfunktion, und 40-fach erhöhte Aminotransferasewerte im Serum deuteten auf eine Leberfunktionsstörung hin. Nachdem der Mann dieses Wasser nicht mehr trank, verbesserten sich die Symptome und die Leberwerte normalisierten sich (Talasaz et al., 2010). Es gibt keine Angaben zur Herstellung und Zusammensetzung des „*Tribulus-terrestris*-Wassers“.

[90] http://www.libilov.com, http://www.tribulus.eu.com/clinical.phtml

Tabelle 8.4: Humanstudien mit Extrakten von *Tribulus terrestris* als Monopräparat und *Tribulus terrestris* in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Interventionen	Dosis pro Tag[91]	Design[92]	Dauer	Probanden (Alter)	Anzahl (Kontrolle/ REFMGR.CITE	Endpunkte	Ergebnisse	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Monopräparate									
Standardisierter Extrakt (60 % Steroidsaponine)	450 mg, ≈ 5 mg/kg KG	PK, R, DB	35 d	Sportler, ♂ (19,8±2,9 a)	11/11	Einfluss auf Muskelkraft und Körperzusammensetzung sowie Testosteron-/ Epitestosteron- Ausscheidung	keine signifikanten Effekte	keine Angaben	(Rogerson et al., 2007)
Tribulus-terrestris-Extrakt (200 mg Trockenextrakt pro Kapsel, standardisiert auf 60 % Steroidsaponie)	20 mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG	PK, R	28 d	♂ (20–36 a)	21 à 3 Gruppen: (7/2 x je 7)	Einfluss auf Androgen-Metabolismus	kein Einfluss auf Serumspiegel von Testosteron, Androstendion, Luteinisierendes Hormon	keine Angaben	(Neychev und Mitev, 2005)
Standardisierter Extrakt (45 % Saponine & Protodyosin)	3,21 mg/kg KG, ca. 6–8 Pillen	PK, R	56 d	Gesunde Kraftsportler, ♂ (18–35 a)	7/8	Einfluss auf die Körperzusammensetzung & Leistungsfähigkeit von Kraftsportlern während des Muskelaufbautrainings	keine Wirkung	keine unerwünschten Wirkungen berichtet	(Antonio et al., 2000)
Tribulus terrestris [93]	1.875 mg, ≈ 25 mg/kg KG	K	20 d	Athleten (20–22 a)	12/20	Einfluss auf die „funktionelle Bereitschaft und die Homeostase der Athleten“	nach 10 d steigt der Bluttestosteronspiegel signifikant an (25,4 nM auf 28,6 nM)	keine Angaben	(Milasius et al., 2009)
Tribulus-terrestris-Extrakt	1.500 mg		2 d	♀ (26–40 a)	0/2	Steroidwerte im Urin	keine Veränderung	keine Angaben	(Saudan et al., 2008)

[91] KG – Körpergewicht
[92] PK – placebokontrolliert, R – randomisiert, DB – doppelblind, K – kontrolliert (ohne Placebo)
[93] Tribulus terrestris Extract (*Tribula terrestris*) (fruit) (standardized to 40 % furastanol saponins), *Tribulus terrestris*, powdered (aerial); http://hardline-nutrition.nl/product_info.php?info=p22_Optimum-Nutrition---Tribulus-625---100-caps.html (Stand: 29.09.2010)

Fortsetzung Tabelle 8.4: Humanstudien mit Extrakten von *Tribulus terrestris* als Monopräparat und *Tribulus terrestris* in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Interventionen	Dosis pro Tag[94]	Design[95]	Dauer	Probanden (Alter)	Anzahl (Kontrolle/ Verum)	Endpunkte	Ergebnisse	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Kombinationspräparate mit 4-Androstendiol, Dehydroepiandrostendion (DHEA) und anderen Stoffen									
Kombipräparat (Dehydroepiandrosteron [DHEA], 4-Androstendione, Saw palmetto, Indol-3-carbinol, Chrysin, *Tribulus terrestris*)	750 mg	PK, R, DB	28 d	Gesunde, ♂ (50–59)	8/8	Einfluss auf Immunreaktion	minimale Effekte	Abnahme des HDL-Cholesterins	(Kohut et al., 2003)
Kombipräparat AND-HB (4-Androstendiol, Saw palmetto, Indol-3-carbinol, Chrysin, γ-Linolensäure, *Tribulus terrestris*)	1.350 mg, ≈ 15 mg/kg KG	PK, DB, R	28 d	Gesunde, ♂ (30–58)	27/28	Einfluss auf das endokrine System und den Lipidstoffwechsel, Fokus auf 4-Androstendiol (300 mg/d)	Effekte von 4-Androstendiol werden durch *Tribulus terrestris* nicht beeinflusst	keine Angaben	(Brown et al., 2001b)
Kombipräparat ANDRO-6 (4-Androstendiol, Saw palmetto, Indol-3-carbinol, Chrysin, Dehydroepiandrosteron [DHEA], *Tribulus terrestris*)	750 mg, ≈ 8,7 mg/kg KG	PK, DB, R	56 d	Gesunde, ♂ (19–29)	10/10	Einfluss auf das endokrine System und die Muskelkraft, Fokus auf 4-Androstendiol (300 mg/d)	Effekte von 4-Androstendiol werden durch *Tribulus terrestris* nicht beeinflusst	keine Angaben	(Brown et al., 2000)
Kombipräparat DION (4-Androstendiol, Dehydroepiandrosteron [DHEA], Saw palmetto, Indol-3-carbinol, Chrysin, *Tribulus terrestris*)	750 mg, ≈ 8,7 mg/kg KG	PK, DB, R	28 d	Gesunde, ♂ (30–59)	27/28	Einfluss auf das endokrine System, Fokus auf 4-Androstendiol (300 mg/d)	Effekte von 4-Androstendiol werden durch *Tribulus terrestris* nicht beeinflusst	keine Angaben	(Brown et al., 2001a)

[94] KG – Körpergewicht
[95] PK – placebokontrolliert, R – randomisiert, DB – doppelblind, K – kontrolliert (ohne Placebo)

8.2.10.2 Tierstudien

8.2.10.2.1 Wiederkäuer

Die Erkrankung Geeldikkop (Tribulosis ovis, *Yellow bighead* bei Schafen und Ziegen) ist eine hepatogene Photosensibilisierung bei Wiederkäuerherden, die bei gleichzeitigem Verzehr größerer Mengen der Blätter von *Tribulus terrestris* beobachtet und damit in Verbindung gebracht wurde (Bourke, 1983; Glastonbury et al., 1984; Tapia et al., 1994; Wangchuk, 2004). Krankheitsausbrüche sind bekannt aus Südafrika, Australien, USA, Argentinien und dem Iran (Wangchuk, 2004). Beispielsweise beschreibt ein Fallbericht aus Argentinien, dass es nach dem Grasen von *Tribulus terrestris* bei 40 von 100 Schafen zum Ausbruch der Krankheit kam (Tapia et al., 1994). Schafe scheinen häufiger und stärker betroffen zu sein als Ziegen (Aslani et al., 2004). Tierstudien mit *Tribulus terrestris* oder aus der Pflanze isolierten Saponinen zeigten entsprechende toxische Wirkungen auf Schafe und Ziegen (Übersicht in Tabelle 8.5). Sofern Aufnahmemengen beschrieben sind, liegen sie zwischen 150–900 g Ausgangssubstanz je kg Körpergewicht. Bei einer hepatogenen Photosensibilität wird Phylloerythrin, ein Abbauprodukt von Chlorophyll mit photodynamischer Wirkung, vermindert ausgeschieden und reichert sich deshalb im Blut an (Kellerman et al., 1991). Die Photosensibilisierungsreaktion konnte in Schafen experimentell durch die Gabe eines *Tribulus-terrestris*-Extrakts induziert werden (Kellerman et al., 1991). Infolgedessen konnte kristalloides Material in und um die Gallengänge (und in der Gallenblase) identifiziert werden, welche die Gallengänge zum Teil verschloss oder deformierte (Kellerman et al., 1991; Miles et al., 1994b). Dieses kristalloide Material besteht aus Kalziumsalzen in einer Mischung von β-D-Glucuroniden von Epismilagenin und Epiarsasapogenin. Es ist nur aus Metaboliten von Spirost-5-en-3-olen und 5β-Spirostan-3-olen zusammengesetzt. Metaboliten von 5α-Spirostan-3-ol wurden nicht gefunden (Miles et al., 1994b). Es wird vermutet, dass die Bildung dieses kristalloiden Materials eine Rolle bei der Pathogenese von Geeldikkop spielt. Eine Metabolisierung von *Tribulus-terrestris*-Saponinen im Pansen von Wiederkäuern führt zur Bildung von Epismilagenin und Episarsasapogenin (Miles et al., 1994a). Miles et al. (1994a) konnten zeigen, dass nur Saponine, die in Epismilagenin und Epiarsasapogenin umgewandelt werden können, lithogen sind. Dazu zählen Diosgenin und Yamogenin. Nicht lithogen scheinen dagegen Tigogenin, Neotigogenin, Gitogenin, Neogitogenin zu sein (Miles et al., 1994a; Wilkins et al., 1996). In den Versuchen von Kellerman et al. (1991) wurden neben der Photosensibilität und der Bildung des kristalloiden Materials auch zytotoxische Veränderungen der Leber und Gallengänge, Ikterus, Leberschwellung, Veränderungen der Nieren und schwerer Durchfall beobachtet.

Des Weiteren wurde eine neuromuskuläre Erkrankung bei Schafen (*Staggers*, Drehkrankheit) in Australien mit dem Grasen über mehrere Monate in Gebieten mit *Tribulus terrestris* während Dürreperioden assoziiert. Die Prävalenz variierte stark zwischen den Herden, der Kausalzusammenhang blieb unklar (Bourke, 1984). Die subkutane Gabe von Harman und Norharman (je 54 mg/kg Körpergewicht) bewirkt in Schafen insbesondere eine Parese der Extremitäten, sodass die Autoren schlussfolgern, dass die neuromuskuläre Erkrankung bei Weidetieren durch diese Alkaloide verursacht sein könnte (Bourke et al., 1992).

Ein Versuch mit Schafböcken soll eine Erhöhung des Testosteronspiegels durch ein Produkt mit einem Extrakt aus *Tribulus terrestris* (Tribestan) gezeigt haben (Dimitrov et al., 1987). Allerdings ist der Artikel in Bulgarisch und anhand des Abstracts kann der Versuch nicht beurteilt werden.

Tabelle 8.5: Übersicht zu Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – Wiederkäuer

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis/d	Versuchstier	Dauer	Applikation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Frische Pflanzen (Australien)	8 kg pro Tag (286 g/kg KG) (ausschließliches Futter)	Schaf n=3	39 d	oral	Toxizität in Schafen	alle Tiere verstorben nach 33, 34 und 39 d; Ikterus, Leber und Nieren angeschwollen, Lebernekrosen, kristalline Substanz in Gallengängen und Nierentubuli		(Bourke, 1983)
Saponine extrahiert aus unbekanntem Pflanzenteil (Südafrika)	keine Angabe	Schaf n=1	4 d	i.g.	Zusammensetzung der Gallenkristalle, Metabolisierung der Saponine	6:1 Kalziumsalze mit β-D-glucuronide der steroidalen Sapogenine Epismilagenin und Episarsasapogenin	–	(Miles et al., 1994a; Miles et al., 1994b)
Saponine extrahiert aus unbekanntem Pflanzenteil (Südafrika)	variable Dosierungen, Saponine aus mind. 4,5 kg bis max. 22,5 kg Pflanze, entspr. 150–900 g/kg KG	Schaf n=3	2–6 d	i.g.	Hervorrufen von Geeldikkop	Photosensibilisierung, Ikterus, zytotoxische Veränderungen der Leber und Gallengänge, kristalloides Material in Gallengängen, Veränderung der Nieren, schwerer Durchfall		(Kellerman et al., 1991)
Getrocknete oberirdische Pflanzenteile (Iran)	80 % *Tribulus terrestris*	Schaf (n=6 Behandlung, n=5 in Kontrolle)	6 Wo	oral	Toxizität in Schafen	nach 11 d erste Photosensibilisierungserscheinungen bei einem Tier, nach 13 d bei zwei weiteren Tieren; ab Woche 5 signifikant erhöhte Harnstoff-, Bilirubin-, ASAT- und ALAT-Werte im Serum; zahlreiche Vergiftungserscheinungen inklusive Ikterus, Schwäche, Gewichtsverlust; histopathologische Veränderungen nur in Leber und Nieren; unterschiedliche Mengen an kristalloidem Material in Gallengängen und Nierentubuli; **unterschiedliche Empfindlichkeiten zwischen den Tieren**		(Aslani et al., 2003)
Getrocknete oberirdische Pflanzenteile (Iran)	ad libitum (ausschließliches Futter)	Ziege n=7	56 d	oral	Toxizität für Ziegen	Eine Ziege erkrankte nach 35 d und starb nach 48 d; eine weitere Ziege erkrankte nach 47 d; keine Anzeichen einer Photosensibilisierung; ab Woche 3–4 erhöhte Serumwerte: Kalium, Bilirubin (total), Kreatinin; ASAT schwankend; Ikterus, Schwäche, Tachykardie, Tachypnoe, Dehydrierung, Gewichtsverlust, erhöhte Körpertemperatur; histopathologische Veränderungen in Leber und Nieren, kristalloides Material in Gallengängen und Nierentubuli – **große Unterschiede zwischen den Tieren**		(Aslani et al., 2004)

Tabelle 8.5: Übersicht zu Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – Wiederkäuer – Fortsetzung

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis/d	Versuchstier	Dauer	Applikation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Tribestan	?	Schafbock	8 d	oral	Einfluss auf sexuelle Dysfunktion	Normalisierung der sexuellen Aktivität, Erhöhung des Testosteronspiegels	keine Angaben	(Dimitrov et al., 1987) [96]
Harman bzw. Norharman	54 mg/kg KG	Schaf n=5 pro Gruppe	1x	s.c.	Toxizität von Harman und Norharman	Parese der Extremitäten nach ca. 10 min für ca. 2 h (Norharman) und 4,5 h (Harman)		(Bourke et al., 1992)

[96] Nur Abstract verfügbar, Artikel in Bulgarisch

8.2.10.2.2 Monogastrische Tiere

In zwei Studien wurden Effekte auf die Leber untersucht: Ratten wurden über 15 und 30 Tage mit 5.000 mg eines Fruchtextraktes je kg Körpergewicht behandelt und es konnten keine Veränderung der untersuchten Parameter festgestellt werden (Sangeeta et al., 1994). Bei Mäusen bewirkte eine siebentägige Behandlung mit einem Fruchtextrakt (6 mg/kg Körpergewicht) die signifikante Veränderung mehrerer Enzymaktivitäten im Lebergewebe (Jagadeesan und Kavitha, 2006).

Weitere Studien mit monogastrischen Tieren wurden in erster Linie zur Untersuchung endokriner und aphrodisierender Effekte durchgeführt. Es wurden auch diuretische Effekte und der Einfluss auf Blutzucker und Blutfettwerte sowie den Blutdruck der Tiere untersucht (zusammengefasst in Tabelle 8.6). Für diese Experimente wurden oral verabreichte Extraktmengen von 2,5–5.000 mg/kg Körpergewicht pro Tag verwendet. Zu unerwünschten Wirkungen wurden meist keine Angaben gemacht.

In gesunden Tieren konnte keine Beeinflussung des Testosteronspiegels durch Extraktmengen von 2,5–110 mg/kg Körpergewicht gemessen werden (Gauthaman und Ganesan, 2008; Martino-Andrade et al., 2010), der Dihydrotestosteron (DHT)-Spiegel wurde bei Kaninchen durch 5 und 10 mg/kg Körpergewicht beeinflusst, nicht aber bei Ratten (Gauthaman und Ganesan, 2008). Ein signifikante Zunahme der Diaphorase- und Androgenrezeptormengen wurde im Gehirn von Ratten nach achtwöchiger Extraktverabreichung (5 mg/kg Körpergewicht) gemessen (Gauthaman et al., 2003). Bei kastrierten Ratten soll die Gabe eines Extrakts (5 mg/kg Körpergewicht) zu einer signifikanten Erhöhung des Testosteronspiegels geführt haben (Gauthaman und Ganesan, 2008). Eine einmalige i.v. Applikation eines Extraktes an Primaten soll sowohl den Testosteronspiegel als auch den DHT und den Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S)-Spiegel signifikant erhöht haben (Gauthaman und Ganesan, 2008).

Diuretische Effekte wurden jeweils nach einmaliger Gabe eines Samenextraktes (keine Mengenangaben) bzw. eines wässrigen Extrakts aus Blättern und Früchten (5.000 mg/kg Körpergewicht) in Ratten nachgewiesen (Al-Ali et al., 2003; Kumari und Iyer, 1967). Eine einmalige intravenöse Gabe eines Etherextrakts wirkte auch beim Hund diuretisch, während ein wässriger Extrakt wirkungslos war (Singh und Sisodia, 1971).

Ein wässriger Fruchtextrakt (10 mg/kg Körpergewicht, vier Wochen) bewirkte bei hypertensiven Ratten eine signifikante Reduktion des Blutdrucks (Sharifi et al., 2003). Eine einmalig intravenöse Extraktverabreichung reduzierte ebenfalls den Blutdruck bei Ratten mit essentieller Hypertonie (Phillips et al., 2006). In einer älteren Studie mit Ratten und Katzen soll die intravenöse Verabreichung eines Fruchtextraktes den Blutdruck durch 50 mg/kg Körpergewicht gesenkt und durch 500 mg/kg Körpergewicht erhöht haben (Seth und Prabhakar, 1974). Eine Datendarstellung und statistische Auswertungen fehlen in dieser Publikation.

Harman und Norharman wurden Mäusen über vier Wochen gefüttert (jeweils 0,1 % des Futters, entspricht 80 mg pro Tier, entspricht circa 4,2 g/kg Körpergewicht). Danach wurden DNA-Addukte von Harman in Leber und Nieren nachgewiesen, DNA-Addukte von Norharman in Nieren, Magen und Dickdarm (Yamashita et al., 1988).

Tabelle 8.6: Übersicht der Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – monogastrische Tiere

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis/d	Versuchstier	Dauer	Applikation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
oral								
Extrakt (Bulgarien und Indonesien[102])	2,5 mg/kg KG 5 mg/kg KG 10 mg/kg KG	Ratte ♂ n=10 pro Gruppe	8 Wo	oral	endokrine Effekte zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, Serumwerte	keine signifikante Wirkung auf Testosteron und DHT-Konzentration	keine Angaben	(Gauthaman und Ganesan, 2008)
ethanolischer Extrakt Androsten® mit 16,43 % Protodisocin	11 mg/kg KG 42 mg/kg KG 110 mg/kg KG	Ratte ♂	28 d	i.g.	endokrine Effekte	keine Beeinflussung des Serumtestosteronspiegels, keine Veränderung des Gewichtes von z.B. Leber, Niere, Testis im Vergleich zur Kontrolle	keine Angaben	(Martino-Andrade et al., 2010)
Extrakt (Bulgarien und Indonesien [102])	2,5 mg/kg KG 5 mg/kg KG 10 mg/kg KG	Kaninchen ♂ n=6 pro Gruppe	8 Wo	oral	endokrine Effekte zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, Serumwerte von Testosteron und DHT	kein signifikanter Einfluss auf Testosteronspiegel; 5 und 10 mg/kg KG erhöhen signifikant die DHT[97]-Konzentration	keine Angaben	(Gauthaman und Ganesan, 2008)
Extrakt (Bulgarien und Indonesien[102])	5 mg/kg KG	Ratte, kastriert ♂ n=8 pro Gruppe	8 Wo	oral	endokrine Effekte zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, Serumwerte	signifikanter Anstieg der Testosteronkonzentration, keine signifikante Wirkung auf DHT-Konzentration	keine Angaben	(Gauthaman und Ganesan, 2008)
ethanolischer Extrakt Androsten® mit 16,43 % Protodisocin	11 mg/kg KG 42 mg/kg KG 110 mg/kg KG	Ratte ♂, kastriert n=13–14	7 d	i.g.	endokrine Effekte	keine Wirkung auf Prostata- und Samenblasengewicht	keine Angaben	(Martino-Andrade et al., 2010)
ethanolischer Extrakt Androsten® mit 16,43 % Protodisocin	11 mg/kg KG 42 mg/kg KG 110 mg/kg KG	Ratte ♀, kastriert	28 d	i.g.	endokrine Effekte	keine Änderung des Uterusgewichts sowie des uterinen und vaginalen Epithels im Vergleich zur Kontrolle	keine Angaben	(Martino-Andrade et al., 2010)

[97] DHT – Dihydrotestosteron

Fortsetzung Tabelle 8.6: Übersicht der Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – monogastrische Tiere

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis/d	Versuchstier	Dauer	Applikation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
Extrakt (Bulgarien[98])	5 mg/kg KG	Ratten ♂ n=12 pro Gruppe	8 Wo	oral	Einfluss auf Diaphorase- und Androgenrezeptorgehalt im Gehirn	signifikante Zunahme der Diaphorase- und Androgenrezeptormenge	keine Angaben	(Gauthaman et al., 2003)
Extrakt (Bulgarien[99])	5 mg/kg KG	Ratten, kastriert ♂[100] n=8 pro Gruppe	8 Wo	oral	aphrodisierende Wirkung	leichter bis moderater Einfluss auf das Sexualverhalten kastrierter Ratten	keine Angaben	(Gauthaman et al., 2002)
Extrakt (Bulgarien[101])	2,5 mg/kg KG 5 mg/kg KG 10 mg/kg KG	Ratten ♂ n=10 pro Gruppe	8 Wo	oral	aphrodisierende Wirkung	leichter bis moderater Einfluss auf das Sexualverhalten, Gewichtszunahme	keine Angaben	(Gauthaman et al., 2003)
wässriger Fruchtextrakt	5.000 mg/kg KG	Ratte ♂ n=8 pro Gruppe	15 & 30 d	i.g.	Einfluss auf Leber und Nieren	keine Beeinflussung der untersuchten Parameter (Kreatinin im Urin, LDH in Leber und Nieren)	keine Angaben	(Sangeeta et al., 1994)
Fruchtextrakt	6 mg/kg KG	Maus n=6 pro Gruppe	7 d	oral	Einfluss auf Leberenzymaktivitäten (im Lebergewebe)	saure Phosphatase signifikant erhöht, alkalische Phosphatase leicht signifikant erniedrigt, ASAT und ALAT leicht signifikant erhöht	keine Angaben	(Jagadeesan und Kavitha, 2006)
Samenextrakt	keine Angabe	Ratte n=20–35	1 x	(oral?)	diuretische Wirkung	diuretische Wirkung aufgrund des Kaliumgehaltes der Samen	keine Angaben	(Kumari und Iyer, 1967)

[98] Sopharma (produziert Tribestan, http://www.tribestan.com/tribulus-substance-herb.phtml; enthält vor allem Saponine des Furostanoltyps mit hohen Anteilen an Protodioscin [mind. 45 %], http://www.tribestan.com, entspricht ca. 5 % Protodioscin im Extrakt [Gauthaman und Ganesan, 2008])

[99] Sopharma (produziert Tribestan, Extrakt aus oberirdischen Pflanzenteilen, http://www.tribestan.com/tribulus-substance-herb.phtml; enthält vor allem Saponine des Furostanoltyps mit hohen Anteilen an Protodioscin [mind. 45 %], http://www.tribestan.com, entspricht ca. 5 % Protodioscin im Extrakt [Gauthaman und Ganesan, 2008])

[100] keine Kontrolle mit *Tribulus terrestris* in nichtkastrierten Ratten

[101] Sopharma (produziert Tribestan, Extrakt aus oberirdischen Pflanzenteilen, http://www.tribestan.com/tribulus-substance-herb.phtml; enthält vor allem Saponine des Furostanoltyps mit hohen Anteilen an Protodioscin [mind. 45 %], http://www.tribestan.com, entspricht ca. 5 % Protodioscin im Extrakt [Gauthaman und Ganesan, 2008])

Fortsetzung Tabelle 8.6: Übersicht der Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – monogastrische Tiere

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis/d	Versuchstier	Dauer	Applikation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
wässriger Extrakt aus Blättern und Früchten (Irak)	5.000 mg/kg KG	Ratte n=6 pro Gruppe	1x	oral	diuretische Wirkung	Diurese, vergleichbar mit Furosemid, signifikanter Anstieg von Na^+, K^+, Cl^- im Urin	keine (Aktivität, rektale Temperatur, Verhalten, Wasser- und Futteraufnahme, Morphologie der Eingeweide)	(Al-Ali et al., 2003)
wässriger Fruchtextrakt (Iran)	10 mg/kg KG	Ratte ♂, hypertensiv n=8 pro Gruppe	4 Wo	oral	Blutdruckeinfluss	signifikante Reduktion des Blutdrucks	keine Angaben	(Sharifi et al., 2003)
ethanolischer Extrakt, Pflanzenteil unbekannt (Vereinigte Arabische Emirate)	2.000 mg/kg KG	Ratte n=6 pro Gruppe	30 d	oral	protektive (antioxidative) Effekte bei Diabetes mellitus (induziert durch Streptotozin)	reduziert sign. erhöhte ALAT-Serumwerte, keine Wirkung in gesunden Tieren; keine Einfluss auf ASAT-Serumwerte; sign. Reduktion erhöhter Serumkeratininwerte; kein Einfluss auf Serumspiegel von Kalzium und Phosphor; reduziert signifikant den Malondialdehydspiegel der Leber (auch in Kontrolltieren) und erhöht den GSH-Spiegel in der Leber	keine	(Amin et al., 2006)
Extrakt aus oberirdischen Teilen mit Früchten (Ägypten)	50 mg/kg KG	Ratte ♂ n=6 pro Gruppe	21 d	oral	Einfluss auf Blutzucker- und Blutfettwerte diabetischer Ratten	KG signifikant erhöht, Blutglukose- und Blutfettwerte sowie HbA1c signifikant reduziert	keine Angaben	(El-Tantawy und Hassanin, 2007)
Harman bzw. Norharman	~ 4,2 g/kg KG	Maus n=2 pro Gruppe	4 Wo	oral	DNA-Addukt-bildung	DNA-Addukte von Harman in Leber und Niere, von Norharman in Niere, Magen und Kolon	–	(Yamashita et al., 1988)

Fortsetzung Tabelle 8.6: Übersicht der Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – monogastrische Tiere

Testsubstanz (mögliche Herkunft)	Dosis	Versuchstier	Dauer	Appli-kation	Endpunkt	Ergebnis	Unerwünschte Wirkungen	Referenz
i.v./i.p.								
Extrakt (Bulgarien und Indonesien [102])	7,5 mg/kg KG 15 mg/kg KG 30 mg/kg KG	Primaten ♂ drei Paviane und zwei Rhesusaffen	1 x	i.v.	hormonelle Effekte zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, Serumwerte von Testosteron, DHT[103] und DHEA-S[104] nach 15–180 min	Testosteron: um ca. 50 % signifikant erhöht (keine Dosisabhängigkeit) max. nach ca. 30 min; DHT: um ca. 30 % (7,5 und 15 mg/kg KG) bzw. 47 % (30 mg/kg KG) signifikant erhöht, max. nach 15 min; DHEA-S: nach 120 min nur für 7,5 mg/kg KG signifikant	keine Angaben	(Gauthaman und Ganesan, 2008)
wässriger und methanolischer Extrakt (Kuwait)	0,12–12 mg/kg KG	Ratte	1 x	i.v.	Blutdruckeinfluss	reduziert den Blutdruck in Ratten mit essentiellem Bluthochdruck	keine Angaben	(Phillips et al., 2006)
wässriger und ethanolischer Fruchtextrakt	50 mg/kg KG 500 mg/kg KG	Ratte und Katze n=?	1 x	i.v.	Blutdruckeinfluss	Gabe von 50 mg/kg KG reduziert den Blutdruck in Ratten und Katzen, dagegen erhöht die Gabe von 500 mg/kg KG den Blutdruck (ohne Statistik oder Datendarstellung)	keine Angaben	(Seth und Prabhakar, 1974)
wässriger Extrakt bzw. Ether-Extrakt	300–400 mg bzw. 100 ml	Hund	1 x	i.v.	diuretische Wirkung	Ether-Extrakt wirkt diuretisch, der wässrige Extrakt nicht		(Singh und Sisodia, 1971)

[102] Sopharma, Bulgarien und Tegushindo, Indonesien (produziert Tribestan, Extrakt aus oberirdischen Pflanzenteilen, http://www.tribestan.com/tribulus-substance-herb.phtml; enthält vor allem Saponine des Furostanoltyps mit hohen Anteilen an Protodioscin [mind. 45 %], http://www.tribestan.com, entspricht ca. 5 % Protodioscin im Extrakt [Gauthaman und Ganesan, 2008])
[103] DHT – Dihydrotestosteron
[104] DHEA-S – Dehydroepiandrosterone-Sulfat

8.2.10.3 *In-vitro*-Studien

Harman und Norharman sind zytotoxisch und mutagen. Durch metabolische Aktivierung werden beide Wirkungen reduziert (Nakayasu et al., 1983). Harman induziert Schwesterchromatidaustausch in humanen peripheren Lymphozyten (Madle et al., 1981). Beide Substanzen interkalieren in die DNA, Harman ist dabei effektiver als Norharman (Hayashi et al., 1977; Madle et al., 1981). Von Boeira et al. (2001) wurden die genotoxischen Wirkungen von Harman in verschiedenen Testsystemen zusammengefasst (Boeira et al., 2001)

8.2.11 Risikocharakterisierung

Laut Martino-Andrade et al. (2010) sollen 11 mg/kg Körpergewicht einer normalen Extrakt-Dosierung bei Menschen entsprechen und 110 mg/kg Körpergewicht demzufolge der 10-fachen normalen Dosierung. Entsprechend der in Tabelle 8.2 zusammengetragenen Daten entspricht die Dosierung eher 20–30 mg/kg Körpergewicht. Ein Vergleich zu arzneilich genutzten Mengen (WHO, 2009) ist nicht möglich, da nur die für die Dekokt-Herstellung eingesetzte Fruchtmenge angeben wird. Die Inhaltsstoffe in den oberirdischen Pflanzteilen unterliegen einer hohen Variabilität in Abhängigkeit von Pflanzenherkunft und Pflanzenteil. In der Regel fehlen Daten zur Analytik, Pflanzenherkunft, Pflanzenteil und Extraktzubereitung für Nahrungsergänzungsmittel. Daher sind die Ergebnisse aus den Studien mit Menschen und Tieren kaum in Bezug auf die aufgenommenen Mengen relevanter Inhaltsstoffe zu vergleichen und zu diskutieren.

Bei den meisten Nahrungsergänzungsmitteln werden die verwendeten Pflanzenteile nicht benannt. Aufgrund der Werbeaussagen über besonders hohe Saponingehalte der Produkte und der deutlich höheren Gehalte in den oberirdischen Pflanzenteilen, insbesondere den Blättern, im Vergleich zu den Früchten kann davon ausgegangen werden, dass nicht nur Früchte für die Herstellung der Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* verwendet werden.

Häufig werden *Tribulus-terrestris*-Produkte wegen angeblich anaboler Wirkungen beworben, die auf einer Erhöhung der körpereigenen Testosteronkonzentration beruhen sollen. Eine Erhöhung des Testosteronspiegels kann zu zahlreichen unerwünschten Wirkungen, wie Leberfunktionsstörungen, kardiovaskuläre Funktionsstörungen usw., führen und es wurde eine positive Korrelation erhöhter Serumtestosteronspiegel mit einem hepatozellulären Karzinom nachgewiesen (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000; HagerDIGITAL, 2010). In zwei Humanstudien mit insgesamt 25 Probanden in der Verum-Gruppe und mit Extraktmengen von 5–20 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 28 bzw. 35 Tage wurde kein Einfluss auf den Androgenstoffwechsel festgestellt (Neychev und Mitev, 2005; Rogerson et al., 2007). Eine Humanstudie (Milasius et al., 2009) fand signifikant erhöhte Bluttestosteronspiegel, sie ist aber aufgrund methodischer Mängel nicht belastbar. Auch die Untersuchung eines Fallberichtes zu auffälligen Urinproben zweier Athletinnen konnte keinen direkten Zusammenhang herstellen. Weitere Studien, die lediglich auf den Internetauftritten zweier Hersteller veröffentlicht sind, werden hier nicht berücksichtigt, da die Validität der Studien nicht beurteilt werden kann. Ergebnisse aus Tierstudien sind widersprüchlich. Es gibt keine plausible Hypothese eines Wirkmechanismus. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Beeinflussung des Testosteronspiegels auf Basis der verfügbaren Daten als unwahrscheinlich eingestuft.

Die lebertoxischen Wirkungen, wie sie bei Wiederkäuern gefunden wurden und hepatogene Photosensibilisierungsreaktionen verursachten, sind in monogastrischen Tieren oder beim Menschen nicht beschrieben und untersucht worden. Zudem ist es unwahrscheinlich, dass eine phototoxische Wirkung unter Laborbedingungen ohne Sonnenbestrahlung beobachtet wird. Es ist möglich, dass die Bildung der kristalloiden Materialien nur durch eine Metaboli-

sierung der Saponine im Pansen von Wiederkäuern auftritt. Die lebertoxischen Wirkungen könnten aber auch in den sehr großen Mengen, die die Wiederkäuer unter Freiland- und Studienbedingungen aufnahmen, begründet sein. So nahmen die Tiere, bezogen auf das Körpergewicht eines Menschen (60 kg), entweder 17 kg der frischen Pflanze auf oder ihnen wurden Extrakte verabreicht, die einer Ausgangsmenge der Pflanze von 9–54 kg entsprechen. Bei Tierstudien mit monogastrischen Tieren wurden Extraktmengen von bis zu 300 g Extrakt, bezogen auf das Körpergewicht eines Menschen von 60 kg, eingesetzt und keine lebertoxischen Wirkungen beobachtet. Dosierungen beim Menschen liegen zwischen 1,2–1,8 g Extrakt pro 60 kg Körpergewicht pro Tag.

Ein Auftreten lebertoxischer Wirkungen bei Menschen, die Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribublus terrestris* in beschriebenen Dosierungen einnehmen, wird daher nach gegenwärtigem Kenntnisstand als unwahrscheinlich eingestuft.

Es gibt nur wenige und widersprüchliche Angaben zum Alkaloidgehalt der Pflanze. Angaben zu Mengen von Harman und Norharman in Nahrungsergänzungsmitteln fehlen gänzlich. Harman und Norharman sind genotoxische Substanzen, die auch über Lebensmittel aufgenommen werden. Neuromuskuläre Wirkungen von Harman und Norharman wurden nach subkutaner Applikation bei Schafen gezeigt (Bourke et al., 1992). Diese Dosierung entspricht, basierend auf den Angaben von Bourke et al. (1992), 1,35 kg *Tribulus*kraut pro kg Körpergewicht (81 kg *Tribulus*kraut bei 60 kg Körpergewicht), wobei auch die Applikation nicht mit einer oralen Aufnahme vergleichbar ist.

Legt man die Werte von Bourke et al. (1992) und die höchste Aufnahme entsprechend der in Tabelle 8.2 gesammelten Daten zugrunde, kommt man auf eine mögliche Exposition von Norharman und Harman über Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* von 180 µg pro Tag. Dies entspricht 60 % der von Pfau und Skog (2004) geschätzten maximalen Aufnahme dieser beiden Stoffe über Lebensmittel. Insgesamt sind zu wenige Daten vorhanden, um ein mögliches Risiko abzuschätzen. Für diese Substanzen sollte das ALARA-Prinzip angewendet werden.

Eine Reduktion eines erhöhten Blutdrucks wurde ebenfalls im Tierversuch gezeigt. Untersuchungen an gesunden Tieren und Humanstudien fehlen. Diese Wirkung könnte aber bei mit Medikamenten eingestellten Hypertonikern zu unerwarteten Blutdruckschwankungen führen. Diuretische Effekte sind in Tierversuchen gefunden worden.

Aufgrund fehlender Sicherheitsdaten sollten Präparate mit *Tribulus terrestris* nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden. Weiterhin sind keine Daten vorhanden, um das Risiko für Kinder abzuschätzen.

Daten zur historischen Exposition liegen nicht vor. Nur der Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln ist vor 1997 belegt. Es ist unwahrscheinlich, dass diese von größeren Bevölkerungsgruppen über einen längeren Zeitraum eingenommen wurden. Das heißt, es gibt keine Daten, die belegen, dass eine bestimmte Menge der oberirdischen Pflanzenteile, von großen Bevölkerungsgruppen über viele Jahre eingenommen, nicht zu unerwünschten Wirkungen führt. Damit kann eine *presumption of safety*, wie sie von der EFSA definiert ist, nicht angenommen werden. Des Weiteren gibt es keine Humanstudien, die unerwünschte Wirkungen systematisch untersucht haben. Lediglich in einer Humanstudie wurde die Angabe gemacht, dass keine unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind. Tierexperimentelle Studien der oberirdischen Pflanzenteile bzw. von Extrakten daraus zur Kurz- und Langzeittoxizität, Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Studien zur Genotoxizität, die den üblichen Standards entsprechen, sind nicht verfügbar. Hinweise auf mögliche gesundheitliche Bedenken ergeben sich aus dem Nachweis von Alkaloiden, insbesondere Harman und Norharman, in der Pflanze. Über das Vorhandensein bzw. die Konzentrationen in Nahrungs-

ergänzungsmitteln dieser genotoxischen und mutagenen Substanzen liegen keine Informationen vor.

8.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Unklarheit bei der gesundheitlichen Bewertung der oberirdischen Pflanzenteile von *Tribulus terrestris* besteht in Bezug auf die historische Exposition und die aktuelle Exposition als Lebensmittel/Nahrungsergänzungsmittel. Umfassende toxikologische Untersuchungen liegen nicht vor. Die verfügbaren Daten und Unsicherheiten rechtfertigen jedoch eine Empfehlung für die Aufnahme der oberirdischen Teile von *Tribulus terrestris* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, nicht. Die Verwendung oberirdische Teile von *Tribulus terrestris* bzw. daraus hergestellter Extrakte in anderen Lebensmitteln bedarf einer Genehmigung nach der Verordnung (EG) Nr. 258/97.

8.4 Referenzen

Al-Ali M, Wahbi S, Twaij H, Al-Badr A (2003). *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with Zea mays. Journal of Ethnopharmacology. 85: 257–260.

Alves RC, Casal S, Oliveira BP (2007). Factors influencing the norharman and harman contents in espresso coffee. J Agric Food Chem. 55: 1832–1838.

Amin A, Lotfy M, Shafiullah M, Adeghate E (2006). The protective effect of *Tribulus terrestris* in diabetes. Diabetes Mellitus and Its Complications. 1084: 391–401.

Antonio J, Uelmen J, Rodriguez R, Earnest C (2000). The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males. International Journal of Sport Nutrition. 10: 208–215.

Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Ebrahim-Pour V, Mohebi AN (2004). Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in goats. Small Ruminant Research. 51: 261–267.

Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Pedram M, Abavisani A (2003). Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: Clinical, laboratory and pathological findings. Veterinary Research Communications. 27: 53–62.

Boeira JM, da SJ, Erdtmann B, Henriques JA (2001). Genotoxic effects of the alkaloids harman and harmine assessed by comet assay and chromosome aberration test in mammalian cells in vitro. Pharmacol Toxicol. 89: 287–294.

Bose BC, Saifi AQ, Vijayvargiya R, Bhatnagar JN (1963). Some aspects of chemical and pharmacological studies of *Tribulus terrestris*. Linn. Indian J Med Sci. 17: 291–293.

Bourke CA (1983). Hepatopathy in Sheep Associated with *Tribulus-Terrestris*. Australian Veterinary Journal. 60: 189–189.

Bourke CA (1984). Staggers in Sheep Associated with the Ingestion of *Tribulus-Terrestris*. Australian Veterinary Journal. 61: 360–363.

Bourke CA, Stevens GR, Carrigan MJ (1992). Locomotor Effects in Sheep of Alkaloids Identified in Australian *Tribulus-Terrestris*. Australian Veterinary Journal. 69: 163–165.

Bremner JB, Sengpracha W, Southwell I, Bourke C, Skelton BW, White AH (2004). A revised structure for the alkaloid, tribulusterine, from *Tribulus terrestris* L. Australian Journal of Chemistry. 57: 273–276.

Brown GA, Vukovich MD, Martini ER, Kohut ML, Franke WD, Jackson DA, King DS (2001a). Effects of androstenedione-herbal supplementation on serum sex hormone concentrations in 30-to 59-year-old men. International Journal for Vitamin and Nutrition Research. 71: 293–301.

Brown GA, Vukovich MD, Martini ER, Kohut ML, Franke WD, Jackson DA, King DS (2001b). Endocrine and lipid responses to chronic androstenediol-herbal supplementation in 30 to 58 year old men. Journal of the American College of Nutrition. 20: 520–528.

Brown GA, Vukovich MD, Reifenrath TA, Uhl NL, Parsons KA, Sharp RL, King DS (2000). Effects of anabolic precursors on serum testosterone concentrations and adaptations to resistance training in young men. International Journal of Sport Nutrition. 10: 340–359.

Chen HS, Leung WN, Xu YX (2002). An acidic polysaccharide from *Tribulus terrestris*. Chinese Chemical Letters. 13: 625–628.

De Combarieu E, Fuzzati N, Lovati M, Mercalli E (2003). Furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. Fitoterapia. 74: 583–591.

Dimitrov M, Georgiev P, Vitanov S (1987). [Use of tribestan on rams with sexual disorders]. Vet Med Nauki. 24: 102–110.

Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, Oleszek W, Aslani MR, Kostova I (2008). Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. Phytochemistry. 69: 176–186.

El-Tantawy WH, Hassanin LA (2007). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of alcoholic extract of *Tribulus alatus* in streptozotocin-induced diabetic rats: A comparative study with *T. terrestris (*Caltrop). Indian Journal of Experimental Biology. 45: 785–790.

Fang SP, Hao CY, Sun WX, Liu ZQ, Liu SY (1998). Rapid analysis of steroidal saponin mixture using electrospray ionization mass spectrometry combined with sequential tandem mass spectrometry. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 12: 589–594.

Ganzera M, Bedir E, Khan IA (2001). Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reversed-phase high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. Journal of Pharmaceutical Sciences. 90: 1752–1758.

Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RNV (2002). Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. Life Sciences. 71: 1385–1396.

Gauthaman K, Ganesan AP (2008). The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction – an evaluation using primates, rabbit and rat. Phytomedicine. 15: 44–54.

Gauthaman K, Ganesan AP, Prasad RNV (2003). Sexual effect's of puncturevine (*Tribulus terrestris*) extract (protodioscin): An evaluation using a rat model. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 9: 257–265.

Geyer H, Mareck-Engelke U, Reinhart U, Thevis M, Schänzer W (2000). Positive Dopingfälle mit Norandrosteron durch verunreinigte Nahrungsergänzungsmittel. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 51: 378–382.

Glastonbury JRW, Doughty FR, Whitaker SJ, Sergeant E (1984). A syndrome of hepatogenous photosensitization, resembling geeldikkop, in sheep grazing *Tribulus-Terrestris*. Australian Veterinary Journal. 61: 314–316.

Gupta SK, Sharma PK, Ansari SH (2005). Standardization of fruit of *Tribulus terrestris* Linn. Asian Journal of Chemistry. 17: 975–979.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

HagerDIGITAL (2010). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Hayashi K, Nagao M, Sugimura T (1977). Interactions of norharman and harman with DNA. Nucleic Acids Res. 4: 3679–3685.

Herraiz T (2002). Identification and occurrence of the bioactive beta-carbolines norharman and harman in coffee brews. Food Addit Contam. 19: 748–754.

Herraiz T (2004). Relative exposure to beta-carbolines norharman and harman from foods and tobacco smoke. Food Addit Contam. 21: 1041–1050.

Huang JW, Tan CH, Jiang SH, Zhu DY (2004). Terresoxazine, A novel compound with benzoxazine skeleton from *Tribulus terrestris*. Chinese Chemical Letters. 15: 305–306.

Jagadeesan G, Kavitha AV (2006). Recovery of phosphatase and transaminase activity of mercury intoxicated Mus musculus (Linn.) liver tissue by *Tribulus terrestris* (Linn.) (Zygophyllaceae) extract. Tropical Biomedicine. 23: 45–51.

Kellerman TS, Erasmus GL, Coetzer JA, Brown JM, Maartens BP (1991). Photosensitivity in South Africa. VI. The experimental induction of geeldikkop in sheep with crude steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. Onderstepoort J Vet Res. 58: 47–53.

Kohut ML, Thompson JR, Campbell J, Brown GA, Vukovich MD, Jackson DA, King DS (2003). Ingestion of a dietary supplement containing dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione has minimal effect on immune function in middle-aged men. Journal of the American College of Nutrition. 22: 363–371.

Kostova I, Dinchev D (2005). Saponins in *Tribulus terrestris* – chemistry and bioactivity. Phytochemistry Reviews. 4: 111–137.

Kumari GS, Iyer GYN (1967). Preliminary studies on diuretic effects of *Hygrophila spinosa* and *Tribulus terrestris*. Indian Journal of Medical Research. 55: 714–716.

Li JX, Shi Q, Xiong QB, Prasain JK, Tezuka Y, Hareyama T, Wang ZT, Tanaka K, Namba T, Kadota S (1998). Tribulusamide A and B, new hepatoprotective lignanamides from the fruits of *Tribulus terrestris*: Indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. Planta Medica. 64: 628–631.

Li TL, Zhang ZM, Zhang L, Huang XJ, Lin JW, Chen GN (2009). An improved facile method for extraction and determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by focused microwave-assisted extraction coupled with GC-MS. Journal of Separation Science. 32: 4167–4175.

Liu T, Chen G, Yi GQ, Xu JK, Zhang TL, Hua HM, Pei YH (2010a). New pregnane and steroidal glycosides from *Tribulus terrestris* L. Journal of Asian Natural Products Research. 12: 209–214.

Liu T, Lu X, Wu B, Chen G, Hua HM, Pei YH (2010b). Two new steroidal saponins from *Tribulus terrestris* L. Journal of Asian Natural Products Research. 12: 30–35.

Lv AL, Zhang N, Sun mg, Huang YF, Sun Y, Ma HY, Hua HM, Pei YH (2008). One new cinnamic imide dervative from the fruits of *Tribulus terrestris*. Natural Product Research. 22: 1013–1016.

Madle E, Obe G, Hansen J, Ristow H (1981). Harman and norharman: induction of sister-chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes in vitro and interaction with isolated DNA. Mutat Res. 90: 433–442.

Martino-Andrade AJ, Morais RN, Spercoski KM, Rossi SC, Vechi MF, Golin M, Lombardi NF, Greca CS, Dalsenter PR (2010). Effects of *Tribulus terrestris* on endocrine sensitive organs in male and female Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology. 127: 165–170.

Meyler's Side Effects of Drugs (2000). 1. Auflage. Elsevier, Amsterdam.

Milasius K, Dadeliene R, Skernevicius J (2009). The influence of the *Tribulus terrestris* extract on the parameters of the functional preparedness and athletes' organism homeostasis. Fiziol Zh. 55: 89–96.

Miles CO, Wilkins AL, Erasmus GL, Kellerman TS (1994a). Photosensitivity in South Africa. VIII. Ovine metabolism of *Tribulus terrestris* saponins during experimentally induced geeldikkop. Onderstepoort J Vet Res. 61: 351–359.

Miles CO, Wilkins AL, Erasmus GL, Kellerman TS, Coetzer JA (1994b). Photosensitivity in South Africa. VII. Chemical composition of biliary crystals from a sheep with experimentally induced geeldikkop. Onderstepoort J Vet Res. 61: 215–222.

Mulinacci N, Vignolini P, la Marca G, Pieraccini G, Innocenti M, Vincieri FF (2003). Food supplements of *Tribulus terrestris* L.: An HPLC-ESI-MS method for an estimation of the saponin content. Chromatographia. 57: 581–592.

Nakayasu M, Nakasato F, Sakamoto H, Terada M, Sugimura T (1983). Mutagenic activity of norharman and harman in Chinese hamster lung cells in assays with diphtheria toxin resistance as a marker. Cancer Lett. 17: 249–255.

Neychev VK, Mitev VI (2005). The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men. Journal of Ethnopharmacology. 101: 319–323.

Novel Food Katalog (2010). http://ec europa eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/index cfm?action=mod_search details&seqfce=308 (Stand: 20.12.2010).

Pfau W, Skog K (2004). Exposure to beta-carbolines norharman and harman. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 802: 115–126.

Phillips OA, Mathew KT, Oriowo MA (2006). Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris* in rats. Journal of Ethnopharmacology. 104: 351–355.

Rogerson S, Riches CJ, Jennings C, Weatherby RP, Meir RA, Marshall-Gradisnik SM (2007). The effect of five weeks of *Tribulus terrestris* supplementation on muscle strength and body composition during preseason training in elite rugby league players. Journal of Strength and Conditioning Research. 21: 348–353.

Salamon I, Haban M, Baranec T, Habanova M, Knoll M (2006). The occurrence of puncture vine (*Tribulus terrestris*) and its metabolic characteristics in Slovakia. Biologia. 61: 25–30.

Saleh NAM, Ahmed AA, Abdalla MF (1982). Flavonoid glycosides of *Tribulus pentandrus* and *Tribulus terrestris*. Phytochemistry. 21: 1995–2000.

Sane RT, Sasikumar M, Deshpande AY, Menezes AA, Gundi G (2004). Quantitation of protodioscin in *Tribulus terrestris* L. fruit powder by reversed-phase high-performance thin-layer chromatography. Jpc-Journal of Planar Chromatography-Modern Tlc. 17: 379–382.

Sangeeta D, Sidhu H, Thind SK, Nath R (1994). Effect of *Tribulus-Terrestris* on Oxalate Metabolism in Rats. Journal of Ethnopharmacology. 44: 61–66.

Saudan C, Baume N, Emery C, Strahm E, Saugy M (2008). Short term impact of *Tribulus terrestris* intake on doping control analysis of endogenous steroids. Forensic Sci Int. 178: e7–10.

Seth SD, Prabhakar MC (1974). Preliminary pharmacological investigations of *Tribulus terrestris*, Linn. (Gokhru) part 1. Indian J Med Sci. 28: 377–380.

Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N (2003). Study of antihypertensive mechanism of *Tribulus terrestris* in 2K1C hypertensive rats: Role of tissue ACE activity. Life Sciences. 73: 2963–2971.

Singh RC, Sisodia CS (1971). Effect of *Tribulus terrestris* fruit extracts on chloride and creatinine renal clearances in dogs. Indian J Physiol Pharmacol. 15: 93–96.

Su L, Chen G, Feng SG, Wang W, Li ZF, Chen H, Liu YX, Pei YH (2009a). Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. Steroids. 74: 399–403.

Su L, Feng SG, Qiao L, Zhou YZ, Yang RP, Pei YH (2009b). Two new steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. Journal of Asian Natural Products Research. 11: 38–43.

Talasaz AH, Abbasi MR, Abkhiz S, Dashti-Khavidaki S (2010). *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male. Nephrol Dial Transplant. 25: 3792-3793.

Tapia MO, Giordano MA, Gueper HG (1994). An outbreak of hepatogenous photosensitization in sheep grazing *Tribulus-Terrestris* in Argentina. Veterinary and Human Toxicology. 36: 311–313.

Tomova MP, Panova DI, Vulfson NS (1973). Phytosterols from *Tribulus terrestris* I. Dokladi Na Bolgarskata Akademiya Na Naukite. 26: 379–381.

Totsuka Y, Ushiyama H, Ishihara J, Sinha R, Goto S, Sugimura T, Wakabayashi K (1999). Quantification of the co-mutagenic beta-carbolines, norharman and harman, in cigarette smoke condensates and cooked foods. Cancer Lett. 143: 139–143.

Tsuchiya H, Hayashi H, Sato M, Shimizu H, Iinuma M (1999). Quantitative analysis of all types of beta-carboline alkaloids in medicinal plants and dried edible plants by high performance liquid chromatography with selective fluorometric detection. Phytochemical Analysis. 10: 247–253.

Vasi IG, Kalintha VP (1982). Chemical Examination of the Fruits of *Tribulus-Terrestris* Linn. Comparative Physiology and Ecology. 7: 68–70.

Wang B, Ma L, Liu T (1990). [406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*]. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 10: 85–87, 68.

Wang J, Zu XY, Jiang YY (2009). Five furostanol saponins from fruits of *Tribulus terrestris* and their cytotoxic activities. Natural Product Research. 23: 1436–1444.

Wang MF, Liang CP, Wu QL, Simon JE, Ho CT (2006). Instrumental analysis of popular botanical products in the US market. Herbs: Challenges in Chemistry and Biology. 925: 39–54.

Wang Y, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K (1997). Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. Phytochemistry. 45: 811–817.

Wangchuk P (2004). Bioactive Alkaloids from Medical Plants of Bhutan. Dissertation. http://ro.uow.edu.au/theses/315 (Stand: 20.12.2010).

WHO (2009). Fructus Tribuli. In: WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva. 323–334.

Wilkins AL, Miles CO, De Kock WT, Erasmus GL, Basson AT, Kellerman TS (1996). Photosensitivity in South Africa. IX. Structure elucidation of a beta-glucosidase-treated saponin from *Tribulus terrestris*, and the identification of saponin chemotypes of South African T. terrestris. Onderstepoort J Vet Res. 63: 327–334.

Wu TS, Shi LS, Kuo SC (1999). Alkaloids and other constituents from *Tribulus terrestris*. Phytochemistry. 50: 1411–1415.

Xu TH, Xu YJ, Liu Y, Xie SX, Si YS, Xu DM (2009). Two new furostanol saponins from *Tribulus terrestris* L. Fitoterapia. 80: 354–357.

Xu YJ, Liu YH, Xu TH, Xie SX, Si YS, Liu Y, Zhou HO, Liu TH, Xu DM (2010a). A New Furostanol Glycoside from *Tribulus terrestris*. Molecules. 15: 613–618.

Xu YJ, Xu TH, Xie SX, Si YS, Xu DM (2010b). Two New Furostanol Saponins from *Tribulus terrestris* L. Chemical Research in Chinese Universities. 26: 46–49.

Xu YJ, Xu TH, Zhou HO, Li B, Xie SX, Si YS, Liu Y, Liu TH, Xu DM (2010c). Two new furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. Journal of Asian Natural Products Research. 12: 349–354.

Yamashita K, Ohgaki H, Wakabayashi K, Nagao M, Sugimura T (1988). DNA adducts formed by the comutagens harman and norharman in various tissues of mice. Cancer Lett. 42: 179–183.

Yan W, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K (1996). Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. Phytochemistry. 42: 1417–1422.

9 *Pausinystalia yohimbe* L. (Yohimbe)[105]

9.1 Ergebnis

Für die Wirkung der Yohimberinde bzw. Zubereitungen daraus liegen keine klinischen Daten vor. Eine Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung kann nur für Yohimbinhydrochlorid (Yohimbin-HCl), das arzneilich genutzte Analogon des Hauptalkaloids der Yohimberinde, vorgenommen werden. Die Wirkung von Yohimbin-HCl unterliegt großen interindividuellen Variationen. Matrixeffekte des Pflanzenmaterials bei der Verwendung der Rinde oder Zubereitungen daraus können nicht ausgeschlossen werden. Diese können dazu führen, dass Wirkungen von Einzelsubstanzen verstärkt oder reduziert werden. Die Risikobewertung der Yohimberinde und ihrer Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A ergibt, dass eine Verwendung der Yohimberinde bzw. Zubereitungen daraus möglicherweise gesundheitsschädlich ist, jedoch weiterhin eine wissenschaftliche Unsicherheit besteht.

9.2 Stellungnahme

9.2.1 Identität der Pflanze (Kuhlmann, 1999; HagerROM, 2006; Wink et al., 2008; ACS, 2009; USDA, 2009)

- Familie: *Rubiaceae* (Rötegewächse)
- Tribus: *Naucleeae*
- Gattung: *Pausinystalia* L.
- Art: *Pausinystalia yohimbe* (K. Schum.) Pierre ex Beille
- Synonyme: *Pausinystalia johimbe*, *Corynanthe yohimbe*, *Corynanthe johimbi*, *Corynanthe yohimbi*
- gebräuchliche Bezeichnungen: Yohimbe, Johimbe, Liebesbaum, Lustholz, Potenzbaum
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: Rinde (Potenzrinde, Yohimbe cortex, Cortex Yohimbehe)
- geographische Herkunft: tropisches Westafrika (Kamerun, Kongo, Gabun, Äquatorial-Guinea, Nigeria)
- Anbau- und Erntebedingungen: Wildsammlungen, da sich der Baum nicht kultivieren lässt

9.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Aus der getrockneten Rinde von Zweigen und Stamm des Yohimbebaums werden Ganzdrogen, Schnittdrogen oder Pulverdrogen hergestellt. Außerdem wird Yohimbe als Extrakt (CAS: 85117-22-2) angeboten (HagerROM, 2006). Es liegen keine Informationen über Standardisierungsprozesse bei der Kultivierung vor.

Der Hauptinhaltsstoff Yohimbin wird entweder aus der Rinde gewonnen oder chemisch synthetisiert (HagerROM, 2006).

[105] Die Stellungnahme des BfR war Ausgangspunkt für die 2013 veröffentlichte Sicherheitsbewertung der EFSA und in diese eingeflossen: EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) . Scientific Opinion on the evaluation of the safety in use of Yohimbe (Pausinystalia yohimbe (K. Schum.) Pierre ex Beille). EFSA Journal 2013;11(7):3302. [46 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2013.3302.

9.2.3 Chemische Zusammensetzung

Es gibt verschiedene Angaben zum Alkaloidgehalt in Abhängigkeit von der verwendeten Methode. Der Gesamtalkaloidgehalt der Yohimberinde beträgt 2–61 mg/g, die Droge sollte ≥ 15 mg/g enthalten (Brandt, 1922; Madaus, 1938; Betz et al., 1995; HagerROM, 2006). In einer anderen Quelle werden zwischen 30 und 150 mg/g Monoterpenindol-Alkaloide vom Yohimbintyp in der Rinde angegeben (Wink et al., 2008). Der Alkaloidgehalt nimmt mit dem Alter der Zweige zu (HagerROM, 2006). Eine Extraktzubereitung sollte 95–105 mg/g Gesamtalkaloide, berechnet als Yohimbin, enthalten (HagerROM, 2006).

Das Hauptalkaloid ist Yohimbin (Tabelle 9.1). Weitere Inhaltsstoffe sind vor allem Stereoisomere des Yohimbins oder leiten sich von diesem ab (Tabelle 9.1) und Tannine (Brandt, 1922; Duke, 1992; Tam et al., 2001; HagerROM, 2006; Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; RÖMPP Online, 2009).

Der Yohimbingehalt in der Rinde wird mit 7–115 mg/g[106] angegeben und liegt meist bei etwa 10 mg/g (Betz et al., 1995; Zanolari et al., 2003; HagerROM, 2006; Chen et al., 2008). Die Werte sind stark von der verwendeten Methode abhängig (Zanolari et al., 2003). Yohimbin ist in Alkohol gut und in Wasser schwer löslich (National Toxicology Program, 1999; HagerROM, 2006).

Es werden unterschiedliche Extrakte aus der Yohimberinde (Einzelpräparat oder in Kombination mit anderen Substanzen) als Flüssigkeit, Pulver, Kapseln oder Tabletten angeboten. Die Mengen des Hauptinhaltsstoffes Yohimbin in diesen Produkten sind unterschiedlich hoch. Nach einer Untersuchung von Betz und Kollegen (1995) enthalten Extrakte nur bis zu maximal 7 % der in der Rinde nachweisbaren Yohimbinmenge, die meisten untersuchten Produkte sogar deutlich weniger bis hin zu nicht mehr nachweisbaren Mengen. Die Autoren führen dies auf extrem hohe Verdünnungen im Endprodukt sowie wässrige Extraktionsverfahren zurück. Letztere sind kaum geeignet, die wenig wasserlöslichen Alkaloide in den Extrakt zu überführen. Die höchsten Gehalte wurden dementsprechend auch in flüssigen Produkten mit hohem Ethanolgehalt (≈70 %) nachgewiesen (0,03 % und 0,05 % Yohimbin). Eine andere Untersuchung zum Yohimbingehalt in Aphrodisiaka zeigt, dass die angegebenen Yohimbinkonzentrationen nicht immer den detektierten Mengen entsprachen, wobei die Produkte sowohl mehr (das Doppelte) als auch weniger (bis zu einem Zehntel) der deklarierten Menge enthalten können (Zanolari et al., 2003).

9.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

9.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanze und pflanzlichen Zubereitungen

9.2.5.1 Yohimberinde

Es sind liegen keine Angaben für die Yohimberinde oder ihre Extrakte vor.

[106] 11 mg/g mit GC-MS (Chen et al., 2008); 7 mg/g mit GC (Betz et al., 1995); 8, 12, 22 mg/g (HagerROM, 2006); 13 mg/g mit HPLC-UV, 54 mg/g mit HPLC-APCI/MS und 115 mg/g mit HPLC-ESI/MS (Zanolari et al., 2003)

9.2.5.2 Yohimbin

Bei arzneilicher Anwendung sollte Yohimbin vor Licht geschützt werden (HagerROM, 2006).

9.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

9.2.7 Andere Verwendungszwecke

9.2.7.1 Yohimberinde

Ursprünglich wurden Rindenextrakte im tropischen Afrika als Stimulans und Tonikum für Männer verwendet. Über die Häufigkeit der Anwendung, Art und Weise des Verzehrs, Menge und Dauer ist wenig bekannt (Kuhlmann, 1999).

Heutzutage wird es zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen inklusive Erektionsproblemen eingesetzt (www.biovea-deutschland.com, 2009). Dabei wird Yohimberinde entweder in Form einer Teezubereitung oder in Form von Kapseln und Tabletten eingenommen (NCCAM, 2009).

9.2.7.2 Yohimbin

Das Hauptalkaloid Yohimbin wird als Arzneimittel in Form von Yohimbin-HCl (CAS: 65-19-0) zur Behandlung von erektiler Dysfunktion und Klimakterium virile eingesetzt (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008). Darüber hinaus wird Yohimbin zum Fettabbau für Bodybuilder bzw. zur Verbesserung der sportlichen Leistung beworben (National Toxicology Program, 1999; www.body-academy.com, 2009).

9.2.8 Bewertungen durch andere Gremien

9.2.8.1 Yohimberinde

Das *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (**NCCAM**) hat 2007/2008 festgestellt, dass es nicht bekannt ist, ob Yohimbe (Yohimberinde) den Gesundheitszustand in irgendeiner Weise beeinflussen kann, da keine klinischen Untersuchungen mit der Yohimberinde oder ihrer Extrakte vorgenommen wurden (NCCAM, 2008).

9.2.8.2 Yohimberinde und Yohimbin

Aufgrund der Anwendung in Form von Nahrungsergänzungsmitteln in den USA und der strukturellen Ähnlichkeit mit Reserpin (karzinogen) wurden Yohimberindenextrakt und Yohimbin für eine Beurteilung durch das **National Toxicology Program** vorgeschlagen. In der Literatur liegen keine Informationen zur genotoxischen oder karzinogenen Wirkung von Yohimbe oder Yohimbin vor (National Toxicology Program, 1999).

Tabelle 9.1: Alkaloide der Yohimberinde

Name	Synonyme	CAS
Yohimbin	17α-Hydroxyyohimban-16α-carboxylsäuremethyl-ester	146-48-5
	Johimbin	
	Quebrachin	
	Aphrodin	
	Corynin	
	Corymbin	
	Yohimvetol	
	Hydroaerogotocin	
α-Yohimbin	Rauwolfscin	131-03-3
	Corynanthidin	
	Isoyohimbin	
	Mesoyohimbin	
β-Yohimbin	Amsonin	549-84-8
Pseudoyohimbin		84-37-7
Corynanthin	Rauhimbin	483-10-3
Alloyohimbin		522-94-1
Ajmalin	Rauwolfin	4360-12-7
	Tachmalin	
Ajmalicin	Raubasin	483-04-5
	d-Yohimbin	
Corynanthein		
19-Dehydroyohimbin		
Dihydrocorynanthein		
Dihydrosissirikin		
Tetrahydromethylcorynanthein		

9.2.8.3 Yohimbin

Die **Kommission E** des Bundesgesundheitsamtes bewertete Yohimbehe cortex (Yohimberinde, bestehend aus der getrockneten Stamm- und Zweigrinde von *Pausinystalia johimbe* sowie deren Zubereitungen) als Phytopharmakon. Die therapeutische Anwendung zur Behandlung von Sexualstörungen, als Aphrodisiakum sowie bei Schwäche und Erschöpfungszuständen wird aufgrund unzureichend belegter Wirksamkeit und nicht abschätzbarem Nutzen-Risiko-Verhältnis abgelehnt. Als Risiken bei therapeutischer Anwendung des Hauptalkaloids Yohimbin werden Erregungszustände, Tremor, Schlaflosigkeit, Angst, Blutdruckerhöhung, Tachykardie, Übelkeit und Erbrechen genannt. Außerdem wird auf Wechselwirkungen mit Psychopharmaka verwiesen. Es wird aber auch bemerkt, dass diese Beobachtungen nicht für die Zubereitung von Yohimberinde dokumentiert sind (Kommission E, 1987; Kommission E, 1990).

Yohimbinsäure und ihre Ester (Yohimbin) zählen darüber hinaus zu den verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (**AMVV**, Anlage 1).

In kosmetischen Mitteln sind Yohimbin und seine Salze verboten (VO [EG] Nr. 1223/2009, Anhang II).

9.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Yohimberindenextrakt und Yohimbin werden als Nahrungsergänzungsmittel angeboten. In den USA wird sogar von einem „significant human exposure through use as a dietary supplement“ ausgegangen (National Toxicology Program, 2008). Mit Extrakten aus der Yohimberinde nehmen die Verbraucher unter Berücksichtigung der empfohlenen Tagesdosis zwischen 1,3 und 23,2 mg Yohimbin zu sich (Zanolari et al., 2003). Es liegen keine weiteren Daten vor, die eine Expositionsabschätzung ermöglichen.

9.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

9.2.10.1 Yohimberinde

Über die Wirkung und Toxikokinetik von Yohimberinde bzw. daraus hergestellten Extrakten sind nur nicht gesicherte Einzelfallberichte verfügbar (HagerROM, 2006; NCCAM, 2008).

9.2.10.2 Yohimbin

9.2.10.2.1 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zur nicht untersuchten Yohimberinde und ihren Extrakten liegen zahlreiche Untersuchungen zu Yohimbin-HCl vor. In den meisten Publikationen wird jedoch nicht zwischen Yohimbin und Yohimbin-HCl unterschieden. Eine Unterscheidung ist daher auch im folgenden Text nur bei präzisen Angaben in den verwendeten Quellen möglich.

In Tabelle 9.2 sind die Daten zur Pharmakokinetik von Yohimbin-HCl in verschiedenen Studien zusammengefasst. Yohimbin-HCl wird schnell (≈11 min Halbwertszeit) aufgenommen und die maximale Plasmakonzentration wird in der Regel in weniger als einer Stunde erreicht (Owen et al., 1987; Tam et al., 2001). Die mittlere Bioverfügbarkeit ist gering (22–33 %) und unterliegt einer sehr hohen interindividuellen Variabilität, die von 4 % bis zu 87 % reichen kann (Guthrie et al., 1990; Le Verge et al., 1992; Le Corre et al., 1999). Die gleichzeitige Aufnahme fettreicher Nahrung reduziert die Absorption von Yohimbin-HCl (Grasing et al., 1996). Die Plasmakonzentration von Yohimbin scheint nur wenig mit der verabreichten Yohimbin-HCl-Menge zu korrelieren (Tabelle 9.2). Nach sechstägiger oraler Aufnahme (3 x täglich 5,4–21,6 mg) wird keine Anreicherung beobachtet (Sturgill et al., 1997). Das Verteilungsvolumen von Yohimbin ist relativ gering, obwohl es sich um eine lipophile Substanz handelt. Daher vermuten Le Corre und Kollegen (1999), dass Yohimbin eine Klasse-II-Substanz nach der biopharmazeutischen Drogenklassifizierung ist, welche eine geringe Löslichkeit und eine hohe Permeabilität aufweist. Diese Stoffe unterliegen einer variablen Absorption in Abhängigkeit von der Matrix (Le Corre et al., 1999).

Yohimbin wird aus dem Plasma in der Regel schnell eliminiert, wobei sich auch hier große interindividuelle Unterschiede zeigen (Tabelle 9.1). Die Clearance erfolgt primär über den Leberstoffwechsel, weniger als 1 % wird mit dem Urin ausgeschieden (Tam et al., 2001). Yohimbin wird zu dem aktiven Metaboliten 11-Hydroxy-Yohimbin und dem weniger aktiven 10-Hydroxy-Yohimbin metabolisiert (Berlan et al., 1993; Le Corre et al., 1999; Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008). Die Metabolisierung zu 11-Hydroxy-Yohimbin unterliegt einer großen (>1.000-fachen) Variationsbreite (Le Corre et al., 2004). Von 172 Personen wurde in 17 Personen kein 11-Hydroxy-Yohimbin im Plasma nachgewiesen, darunter waren vor allem Menschen europäischer Herkunft (signifikanter ethnischer Unterschied). In den anderen 155 Personen waren nach 15 min 12 % des intravenös applizierten Yohimbin-HCl

(137 µg/kg[107]) zu 11-Hydroxy-Yohimbin oxidiert. Dies geschieht in erster Linie durch Cyto chrom-P450 2D6 (CYP2D6). *In vivo* wird das Ausmaß des Yohimbinstoffwechsels durch den Genotyp von sowohl CYP2D6 als auch CYP3A4 bestimmt. Wildtypen beider Gene entsprechen einem extensiven Metabolismus. Ob dies auch nach oraler Gabe zutrifft oder weiteren CYPs in Darm und Leber eine entscheidende Rolle zukommt, kann aus den Daten nicht geschlussfolgert werden (Le Corre et al., 2004).

Nach oraler Gabe ist der AUC-Wert für das aktive Stoffwechselprodukt des Yohimbins, 11-Hydroxy-Yohimbin, etwa 45 ± 36 mal (0,6–118) höher als für Yohimbin. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 11-Hydroxy-Yohimbin (39–152 µg/min/ml) variiert weniger als die von Yohimbin (0,5–106 µg/min/ml). Außerdem hat 11-Hydroxy-Yohimbin eine längere Eliminationshalbwertszeit (Le Verge et al., 1992; Le Corre et al., 1999). 10-Hydroxy-Yohimbin ist inaktiv und wird nur im Urin, nicht aber im Plasma nachgewiesen (Le Corre et al., 1999). Die Oxidation zu 10-Hydroxy-Yohimbin erfolgt vorwiegend durch CYP3A4 (Le Corre et al., 2004). Von der oral aufgenommenen Yohimbin-HCl-Menge werden 0,05 % ± 0,06 % Yohimbin, 0,3 % ± 0,1 % 11-Hydroxy-Yohimbin (wasserlöslicher und geringere Plasmaproteinbindung als Yohimbin) und 14,3 % ± 2,3 % 10-Hydroxy-Yohimbin renal ausgeschieden (Le Corre et al., 1999).

Die Pharmakokinetik von Yohimbin-HCl unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen und intraindividuellen Variabilität. Wiederholte Gabe von Yohimbin-HCl (dreimal täglich für sechs Tage) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Bei den meisten Individuen entspricht die Pharmakokinetik einem Ein-Kompartment-Modell, bei einigen aber einem Zwei-Kompartment-Modell (Sturgill et al., 1997).

[107] 70 kg → 9,59 mg Yohimbin

Tabelle 9.2: Pharmakokinetik von Yohimbin-HCl nach einmaliger oraler Aufnahme (MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung). In Klammern sind die kleinsten und größten Werte angegeben, Angaben mit ≈ sind berechnet (Dosis) oder einer Abbildung entnommen.

Dosis	n	C_{max} (ng/ml)		t_{max} (h)		$t_{1/2}$el (h)		AUC (ng*h/ml)		Clearance (l/h/kg)		Verteilungs-volumen (l/kg)		Referenz
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
5,4 mg	6	20		0,4			0,5							(Grasing et al., 1996)
5,4 mg	4*	51	46	0,4	0,3	0,3	0,2	31	15					(Sturgill et al., 1997)
5,4 mg	2**	281	250	0,5	0,2	2,2	1,8	580	647					(Sturgill et al., 1997)
8 mg	11	58	85	1,2	0,6	1,5	1,3	211	518					(Le Corre et al., 1999)
		(3–266)		(0,5–2)		(0,4–4,4)		(8–1.760)						
10 mg	7							134	231	3,4	3,9	3,2	3,6	(Guthrie et al., 1990)
		(≈7–300)		(0,2–0,8)				(10,7–656)						
10 mg	8					0,6	0,3			2,8	1,2	2,2	1,3	(Owen et al., 1987)
10,8 mg	6	≈130		0,3		0,3		≈100						(Grasing et al., 1996)
		(max. 504)						(max. 550)						
10,8 mg***	6	≈100			0,7		0,5	≈70						(Grasing et al., 1996)
10,8 mg	4*	154	107	0,5	0,1	0,2	0,1	119	73					(Sturgill et al., 1997)
10,8 mg	2**	502	493	0,4	0,3	3,7	0,6	2.230	2.920					(Sturgill et al., 1997)
0,2 mg/kg (≈11,2 mg)	6	38	15				0,6	50	42	6,3	1,5	2,7	0,5	(Berlan et al., 1991)
16,2 mg	6	≈80		0,6		0,4		≈120						(Grasing et al., 1996)
16,2 mg	4*	400	314	0,4	0,2	0,3	0,1	376	374					(Sturgill et al., 1997)
16,2 mg	2**	221	49	0,5	0,1	0,9	0,3	250	18,4					(Sturgill et al., 1997)
0,2 mg/kg**** (≈18,8 mg)	10	168	29				0,6	244	147	1,0	0,2	1,0	0,2	(Berlan et al., 1991)
21,6 mg	6	≈150		0,6		0,5		≈220						(Grasing et al., 1996)
21,6 mg	3*	50	19	0,4	0,1	0,2	0,1	72	42					(Sturgill et al., 1997)
21,6 mg	3**	201	70	0,6	0,3	8,3	11,6	1.430	1.980					(Sturgill et al., 1997)

* Ein-Kompartment-Modell
** Zwei-Kompartment-Modell
*** zusammen mit fettreicher Nahrung
**** Übergewichtige, BMI: 36,4 ± 2,1

9.2.10.2.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Yohimbin-HCl (Antagonist für α_2-Adrenorezeptoren und, weniger ausgeprägt, für α_1-Adrenorezeptoren) wird primär therapeutisch zur Behandlung erektiler Dysfunktionen verwendet. Obwohl 34–86 % der Patienten auf die Behandlung ansprechen, zeigen sich wegen des ausgeprägten Placeboeffekts nur in wenigen Studien signifikante pharmakologische Effekte gegenüber der Kontrolle (Tam et al., 2001). Zur Behandlung von Potenzschwäche und Klimakterium virile werden dreimal täglich 5–10 mg Yohimbin-HCl am besten zu einer Mahlzeit eingenommen. Die gewünschte Wirkung tritt zum Teil mit einer Latenzzeit von 2–3 Wochen ein (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“®, 2008).

Zu den **Nebenwirkungen** einer Therapie mit Yohimbin-HCl gehören die Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, Palpitationen, Schlafstörungen, Nervosität, Erregungszustände, Zittern, Schwitzen Hautrötungen und Kopfschmerzen. Gelegentlich (bei 0,1–1 % der Patienten) treten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Diarrhoen auf. Selten (0,01–0,1 %) kommt es zu einer hypotonen Dysregulation (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“®, 2008). Die Erhöhung des Plasmaspiegels von Nor epinephrin und seines Stoffwechselproduktes 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) zählt zu den häufigsten endokrinen Effekten von Yohimbin-HCl. Die Plasmakatecholaminkonzentrationen können in Abhängigkeit vom Yohimbinplasmaspiegel steigen. Diese Effekte sind nicht zwingend begleitet von Veränderungen des Blutdrucks, des Pulses oder der Stimmung (Angst) (Grasing et al., 1996; Sturgill et al., 1997). Yohimbin-HCl erhöht die Herzleistung, was zu einem erhöhten Herzzeitvolumen und Blutdruck führt (Le Corre et al., 2004). Dieser Effekt ist zwar abhängig von der Dosis, unterliegt aber einer hohen interindividuellen Variationsbreite. Tam und Kollegen (2001) fassten 22 Studien zusammen, in denen Yohimbin oral verabreicht und Effekte auf Blutdruck und Puls untersucht wurden. Konzentrationen von 4–16,2 mg (als Einfachdosis oder dreimal täglich) haben im Allgemeinen keinen Einfluss auf Blutdruck und Puls in Normotonikern. 20–30 mg Yohimbin haben entweder keinen signifikanten Einfluss oder einen moderaten Anstieg des Blutdrucks zur Folge ohne dabei die Herzfrequenz zu beeinflussen. Konzentrationen von 45,5 mg und höher erhöhen gelegentlich den mittleren arteriellen Blutdruck und weniger häufig die Herzfrequenz. Falls solche hämodynamischen Effekte auftreten, erreichen sie ca. nach 60–90 min ihr Maximum und reduzieren sich im Verlauf einiger Stunden wieder. Sowohl Junge als auch Ältere vertragen Yohimbin in diesen Konzentrationen gut. Nebenwirkungen von Yohimbin sind klar dosisbezogen. Während in therapeutischen Dosen keine oder nur milde Nebenwirkungen auftreten, sind sie in höheren Dosen gehäuft (Tam et al., 2001).

Yohimbin kann die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma erhöhen, was aber nicht zwangsläufig eine Gewichtsreduktion fördert. Für die Wirkung spielt der Zeitpunkt der Yohimbinaufnahme in Bezug auf die Nahrungsaufnahme eine Rolle (Galitzky et al., 1988; Berlan et al., 1991).

Bei **Überdosierungen** treten nach 20–30 min Schwäche, generalisierte Parästhesien, Koordinationsverlust und Gedächtnisstörungen sowie starke Kopfschmerzen verbunden mit Schwindel, Tremor, Herzklopfen und Angst auf. Nach 4 h können schwere drückende Brustschmerzen einsetzen, die einige Stunden andauern können. Weiterhin zählen Kopfschmerzen, Blutdruckerhöhung, Tachykardie über mehrere Stunden, Übelkeit, Erbrechen, Mydriasis, vermehrter Speichel- und Tränenfluss sowie Schweißausbruch zu den Nebenwirkungen. Stark erhöhte Norepinephrinwerte sind nachweisbar (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“®, 2008). Die Nebenwirkungen können 1–2 Tage anhalten (Tam et al., 2001). Vergiftungserscheinungen sind ab 200 mg Yohimbin-HCl beschrieben (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“®, 2008). 250 mg Yohimbin führten bei einem 16-jährigen Mädchen zu einer Überdosierung mit dissoziativen Reaktionen, Schwäche, Angst, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustschmerzen, Zittern, erhöhter Atemfrequenz, Bluthochdruck und Tachykardie. Die Konzentra-

tionen von Serumepinephrin und -norepinephrin waren erhöht. Die Symptome hielten 36 h an (Linden et al., 1985). Eine Dosis von 1,8 g soll zu mehreren Stunden Bewusstlosigkeit geführt haben (Wink et al., 2008). Die Aufnahme von 5 g Yohimbin führte bei einem 37-jährigen Bodybuilder nach 2 h zu neurotoxischen Effekten. Diese zeigten sich in Unwohlsein, Erbrechen und wiederholten Anfällen, Hypertonie (259/107 mmHg) und Tachykardie. Die gemessenen Plasmalevel von Yohimbin lagen 3, 6, 14 und 22 h nach Aufnahme bei 5.240, 2.250, 1.530 und 865 ng/ml (Giampreti et al., 2009).

Wechselwirkungen von Yohimbin-HCl mit Alkohol und Medikamenten (antihypertensive Medikamente, Antidepressiva und andere) sind bekannt (McDougle et al., 1995; Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008). Unter der Einnahme von Yohimbin-HCl kann insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol die Fähigkeit der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008).

Zu den **Risikogruppen**, bei denen Yohimbin-HCl stärker wirken kann, zählen Menschen mit vorgeschädigtem Herzen, Hypertonie, eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, psychiatrischen Erkrankungen mit affektiven Störungen oder Angstzuständen sowie Glaukom (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008). Selbst normotensive Probanden mit einem Risiko für Bluthochdruck reagieren nach Gabe von Yohimbin-HCl mit höheren Katecholaminwerten und höherem Blutdruck (Dao et al., 1998). Andere Studien ergeben keinen Hinweis, dass Menschen mit Bluthochdruck oder der Neigung zu orthostatischer Hypotonie besonders empfindlich auf Yohimbin reagieren (Tam et al., 2001). Bei Patienten mit Angststörungen löst Yohimbin in 50 % der Fälle Panikattacken aus, während es bei Gesunden nur bei 5 % auftritt (Charney et al., 1984; Charney et al., 1987). Frauen sollten laut der Fachinformation kein Yohimbin-HCl nehmen, da die Wirkung auf sexuelle Funktionsstörungen nicht ausreichend klinisch untersucht wurde. Zudem sind die Auswirkungen von Yohimbin-HCl auf den Fötus nicht bekannt (Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® , 2008).

9.2.10.2.3 Tierstudien

Die akute Toxizität (orale LD50) tritt bei der Maus unter 50 mg/kg Körpergewicht auf. Für den Menschen wurde die LD50 mit 5 mg/kg Körpergewicht (= 350 mg/70 kg Körpergewicht) errechnet. Die Letaldosis liegt eine Zehnerpotenz höher (50 mg/kg). Daten zur Toxizität unter wiederholter oder chronischer Anwendung liegen nicht vor (Fachinformation Yocon-Glenwood ®, 2005).

9.2.10.2.4 *In-vitro*-Daten

In-vitro-Studien zeigen, dass Yohimbin ein selektiver und kompetitiv wirkender α_2-Adrenorezeptor Antagonist mit geringer antagonistischer Wirkung gegenüber α_1-Adrenorezeptoren ist (Tam et al., 2001; HagerROM, 2006). Die beiden Stoffwechselprodukte des Yohimbins binden ebenfalls an diesen Rezeptor, die Bindungsaffinität von Yohimbin ist aber größer. In Anwesenheit von 5 % Albumin reduziert sich die Bindungsaffinität von Yohimbin zu α_2-Adrenorezeptoren um das 10-Fache auf die seines aktiven Metaboliten 11-Hydroxy-Yohimbin. Die Plasmaproteinbindung beträgt 82 %, 43 % und 32 % für Yohimbin, 11-Hydroxy-Yohimbin und 10-Hydroxy-Yohimbin (Berlan et al., 1993). 11-Hydroxy-Yohimbin ist biologisch aktiv und hat eine zu Yohimbin vergleichbare Kapazität, α_2-Adrenorezeptoren in Zellen zu blockieren. Obwohl 11-Hydroxy-Yohimbin eine geringere Bindungsaffinität zu α_2-Adrenorezeptoren als Yohimbin besitzt, wird dies wahrscheinlich durch eine deutlich geringere Plasmaproteinbindung kompensiert (Berlan et al., 1993).

9.2.10.3 Weitere Inhaltsstoffe

Neben Yohimbin enthält die Yohimberinde in nennenswerten Mengen α-Yohimbin (Rauwolscin). Beide Alkaloide stimmen in ihrem Wirkungsprofil weitgehend überein. Sie hemmen mit gleicher Wirkungsstärke selektiv α-Adrenozeptoren. Raubasin ist ein Alkaloid, das chemisch mit Reserpin verwandt ist. Die antihypertensive Wirkung ist nicht sehr ausgeprägt. Raubasin ist ein selektiver α_1-Adrenozeptor-Antagonist und ein verschreibungspflichtiges Medikament. Auch Yohimbinsäure verursacht wie Yohimbin eine selektive Blockade der α_2-Adrenozeptoren. Erwünschte und unerwünschte pharmakologische Wirkungen entsprechen denjenigen von Yohimbin (HagerROM, 2006). Somit ist Yohimbin nicht die einzige pharmakologisch relevante Substanz in der Yohimberinde. Inwieweit sich die Effekte der Einzelsubstanzen beeinflussen, ist nicht bekannt. Matrixeffekte sind außerdem durch den Tanningehalt der Rinde zu erwarten, da diese die Alkaloide ausfällen können (Khanbabaee and van Ree, 2001).

9.2.11 Risikocharakterisierung

Für die Risikobewertung von Yohimberinde und Extrakte aus der Yohimberinde liegen keine ausreichenden Daten vor.

Die Wirkungen des Arzneimittels Yohimbin-HCl unterliegen hohen interindividuellen Variationen. Große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Pharmakokinetik nach oraler Gabe von Arzneistoffen, die, wie Yohimbin-HCl, primär durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind bekannt und es sind genetische Variationen für CYP2D6 mit unterschiedlichen Konsequenzen beschrieben: defekte Allele, Allele, die zu einer reduzierten Stoffwechselrate führen, Amplifikationen der Allele mit erhöhter Stoffwechselrate und Veränderungen der Allele ohne funktionelle Konsequenzen. Entsprechend sollte der Sicherheitsfaktor für Stoffe, die primär durch CYP2D6 metabolisiert werden, für die interindividuellen Unterschiede in der Toxikokinetik (Standard: 3,16) auf 18, bei Kindern sogar auf 45 angehoben werden (Dorne et al., 2002). Bisher können aber weder Unterschiede im Yohimbinstoffwechsel noch genetische Variationen des α_2-Adrenorezeptors für die hohe Variabilität in der Wirkung auf den Blutdruck verantwortlich gemacht werden (Le Corre et al., 2004; Etzel et al., 2005).

Überdies sind die Wirkungen des Arzneimittels Yohimbin-HCl nur bedingt auf die Yohimberinde oder Extrakten daraus übertragbar. Yohimbin-HCl ist besser wasserlöslich als Yohimbin und in der Rinde sind weitere pharmakologisch wirksame Substanzen enthalten, ebenso wie Tannine, welche die Alkaloide ausfällen können. Die Yohimbinmengen in Yohimbeprodukten sind sehr variabel und die Angaben sind nicht nur von der Extraktionsmethode, sondern auch von der verwendeten Analytik abhängig.

Zwar ist Yohimbin-HCl in Deutschland rezeptpflichtig und Yohimberinde apothekenpflichtig, aber wegen der beworbenen aphrodisierenden und gewichtsreduzierenden Wirkung ist von einem Markt für Produkte aus Yohimberinde auszugehen.

9.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Für die Wirkung von Yohimberinde liegen keine klinischen Daten vor. Die Risikobewertung der Yohimberinde und ihrer Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A ergibt, dass weitere Daten erforderlich sind. Für die Sicherheitsbewertung auf Level B ist die Vorlage klinischer Daten für Yohimberinde und relevanter Zubereitungen erforderlich.

9.4 Referenzen

ACS: Yohimbe.
http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_5_3X_Yohimbe.asp?sitearea=ETO (Stand: 15.04.2009).

Berlan M, Galitzky J, Riviere D, Foureau M, Tran MA, Flores R, Louvet JP, Houin G, Lafontan M (1991). Plasma catecholamine levels and lipid mobilization induced by yohimbine in obese and non-obese women. Int J Obes. 15: 305–315.

Berlan M, Le Verge R, Galitzky J, Le Corre P (1993). Alpha 2-adrenoceptor antagonist potencies of two hydroxylated metabolites of yohimbine. Br J Pharmacol. 108: 927–932.

Betz JM, White KD, der Marderosian AH (1995). Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. J AOAC Int. 78: 1189–1194.

Brandt W (1922). Monographie der Gattungen Corynanthe Welwitsch und Pausinystalia Pierre, Rubiaceae. (Über die Stammpflanze der Yohimberinde und ihre Verwandten). Archiv der Pharmazie. 260: 49–94.

Charney DS, Heninger GR, Breier A (1984). Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry. 41: 751–763.

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR (1987). Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. Am J Psychiatry. 144: 1030–1036.

Chen Q, Li P, Zhang Z, Li K, Liu J, Li Q (2008). Analysis of yohimbine alkaloid from Pausinystalia yohimbe by non-aqueous capillary electrophoresis and gas chromatography-mass spectrometry. J Sep Sci. 31: 2211–2218.

Dao TT, Kailasam MT, Parmer RJ, Le HV, Le Verge R, Kennedy BP, Ziegler G, Insel PA, Wright FA, O'Connor DT (1998). Expression of altered alpha2-adrenergic phenotypic traits in normotensive humans at genetic risk of hereditary (essential) hypertension. J Hypertens. 16: 779–792.

Dorne JL, Walton K, Slob W, Renwick AG (2002). Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? Food Chem Toxicol. 40: 1633–1656.

Duke JA (1992). Handbook of Phytochemical Constituents of GRAS Herbs and Other Economic Plants. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc

Etzel JP, Rana BK, Wen G, Parmer RJ, Schork NJ, O'Connor DT, Insel PA (2005). Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. Hypertension. 45: 1207–1213.

Fachinformation Yocon-Glenwood® (2005).

Fachinformation Yohimbin „Spiegel“® (2008).

Farrow S, Mers A, Banta G, Steigerwalt S, Lockette W (1990). Effect of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine on orthostatic tolerance. Hypertension. 15: 877–880.

Galitzky J, Taouis M, Berlan M, Riviere D, Garrigues M, Lafontan M (1988). Alpha 2-antagonist compounds and lipid mobilization: evidence for a lipid mobilizing effect of oral yohimbine in healthy male volunteers. Eur J Clin Invest. 18: 587–594.

Giampreti A, Lonati D, Locatelli C, Rocchi L, Campailla MT (2009). Acute neurotoxicity after yohimbine ingestion by a body builder. Clin Toxicol (Phila). 47: 827–829.

Giftpflanzen – Pflanzengifte (2008). 5. Auflage. Nikol Verlag, Landsberg.

Grasing K, Sturgill mg, Rosen RC, Trout JR, Thomas TJ, Kulkarni GD, Maines P, Seibold JR (1996). Effects of yohimbine on autonomic measures are determined by individual values for area under the concentration-time curve. J Clin Pharmacol. 36: 814–822.

Guthrie SK, Hariharan M, Grunhaus LJ (1990). Yohimbine bioavailability in humans. Eur J Clin Pharmacol. 39: 409–411.

HagerROM (2006). Heidelberg.

Khanbabaee K, van Ree T (2001). Tannins: classification and definition. Nat Prod Rep. 18: 641–649.

Kommission E (10.15.1987). Yohimbehe cortex. Bundesanzeiger 193a.

Kommission E (2.1.1990). Yohimbehe cortex. Bundesanzeiger 22a.

Kuhlmann H (1999). Yohimbin. Potenzkraft von Äquator. Pharmazeutische Zeitung. 47: 11–16.

Le Corre P, Dollo G, Chevanne F, Le Verge R (1999). Biopharmaceutics and metabolism of yohimbine in humans. Eur J Pharm Sci. 9: 79–84.

Le Corre P, Parmer RJ, Kailasam MT, Kennedy BP, Skaar TP, Ho H, Leverge R, Smith DW, Ziegler mg, Insel PA, Schork NJ, Flockhart DA, O'Connor DT (2004). Human sympathetic activation by alpha2-adrenergic blockade with yohimbine: Bimodal, epistatic influence of cytochrome P450-mediated drug metabolism. Clin Pharmacol Ther. 76: 139–153.

Le Verge R, Le Corre P, Chevanne F, Doe DM, Royer D, Levy J (1992). Determination of yohimbine and its two hydroxylated metabolites in humans by high-performance liquid chromatography and mass spectral analysis. J Chromatogr. 574: 283–292.

Linden CH, Vellman WP, Rumack B (1985). Yohimbine: a new street drug. Ann Emerg Med. 14: 1002–1004.

Madaus G (1999). Lehrbuch der Biologischen Heilmittel. G Thieme. 3 Bände, Olms Verlag; Auflage: (Nachdr. d. Ausg. Leipzig 1938)

McDougle CJ, Krystal JH, Price LH, Heninger GR, Charney DS (1995). Noradrenergic response to acute ethanol administration in healthy subjects: comparison with intravenous yohimbine. Psychopharmacology (Berl). 118: 127–135.

Michel MC, Daul A, Galal O, Wang XL, Brodde OE (1988). Are alpha- and beta-adrenoceptor changes in patients with essential hypertension genetically determined? J Hypertens Suppl. 6: S575–S577.

National Toxicology Program (1999). Nomination Background Yohimbe bark extract/Yohimbine. http://ntp niehs nih gov/?objectid=467AE677-F1F6-975E-757D1311EBE653BE#yohimbe (Stand: 15.04.2009).

National Toxicology Program (2008). Nominations Reviewed 2000: Yohimbe bark extract/Yohimbine. http://ntp niehs nih gov/?objectid=467AE677-F1F6-975E-757D1311EBE653BE#yohimbe (Stand: 15.04.2009).

NCCAM (2009). Yohimbe – herbs at a glance. http://nccam.nih.gov/health/yohimbe/(Stand: 27.05.2009)

NCCAM (2008). Yohimbe. http://nccam.nih.gov/health/yohimbe/D356_Herbs.pdf (Stand: 27.05.2009)

Owen JA, Nakatsu SL, Fenemore J, Condra M, Surridge DH, Morales A (1987). The pharmacokinetics of yohimbine in man. Eur J Clin Pharmacol. 32: 577–582.

RÖMPP Online (2009). http://www.roempp.com/prod/index1.html (Stand: 15.04.2009).

Sturgill MG, Grasing KW, Rosen RC, Thomas TJ, Kulkarni GD, Trout JR, Maines M, Seibold JR (1997). Yohimbine elimination in normal volunteers is characterized by both one- and two-compartment behavior. J Cardiovasc Pharmacol. 29: 697–703.

Tam SW, Worcel M, Wyllie M (2001). Yohimbine: a clinical review. Pharmacol Ther. 91: 215–243.

USDA, ARS National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network GRIN National Germplasm Resources Laboratory Beltsville Maryland: Pausinystalia yohimbe. http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/tax_search.pl (Stand: 26.05.2009).

Wink M, van Wyk B-E, Wink C (2008). Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. 1. Auflage. Wissenschafltiche Verlagsgesellschaft mbH WVG, Stuttgart.

www.biovea-deutschland.com: Yohimbe Produkte. http://www.biovea-deutschland.com/Biovea/result.aspx?Search=Yes&PageNo=1&key=yohimbe (Stand: 27.05.2009).

www.body-academy.com: Yohimbin für Bodybuilder. http://www.body-academy.com/supplements/yohimbin/(Stand: 27.05.2009).

Zanolari B, Ndjoko K, Ioset JR, Marston A, Hostettmann K (2003). Qualitative and quantitative determination of yohimbine in authentic yohimbe bark and in commercial aphrodisiacs by HPLC-UV-API/MS methods. Phytochem Anal. 14: 193–201.

10 *Catha edulis* (VAHL) FORSK. ex ENDL. (Khat)

10.1 Ergebnis

Der Konsum von Khat ist mit psychischen und physischen gesundheitlichen Risiken assoziiert. Die Risikobewertung der frischen und jungen Zweigspitzen und Blätter von *Catha edulis* anhand der verfügbaren Daten auf Level A der EFSA-Leitlinie ergibt, dass eine Verwendung möglicherweise gesundheitsschädlich ist. Es bestehen noch wissenschaftliche Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich des Suchtpotentials sowie der Dosis-Wirkungs-Beziehung der psychotropen Inhaltsstoffe und damit z.B. der Fahrtüchtigkeit. Wegen dieser Unsicherheiten wird empfohlen, aus Vorsorgegründen (gemäß Artikel 7 der Verordnung [EG] Nr. 178/2002), geeignete Maßnahmen zur Sicherstellung des Gesundheitsschutzniveaus zu ergreifen. Wegen der in der allgemeinen deutschen Bevölkerung nicht etablierten Verzehrsgewohnheiten wird empfohlen zu prüfen, ob Khat als nicht sicher nach Artikel 14 Absatz 3a der o. g. Verordnung zu betrachten ist.

Im Übrigen wäre auch rechtlich zu prüfen, ob Pflanzen und Pflanzenteile, die relevante Mengen an Stoffen im Sinne von Artikel 2g der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 enthalten, Lebensmittel sein können, da die frischen und jungen Zweigspitzen und Blätter von *Catha edulis* Substanzen enthalten, die im Übereinkommen der Vereinten Nationen über psychotrope Stoffe (1971) aufgeführt sind.

10.2 Stellungnahme

10.2.1 Identität der Pflanze (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; HagerDIGITAL, 2008; Krikorian, 1984)

- Familie: *Celastraceae* (Spindelbaumgewächse)
- Tribus: *Celastreae*
- Gattung: *Catha* FORSK. ex SCOP
- Art: *Catha edulis* (VAHL) FORSK. ex ENDL.
- Synonyme: *Catha edulis* FORSK., *Catha edulis* (VAHL) FORSK. ex ENDL., *Catha forskalii* A.RICH., *Catha inermis* G.F.GMEL., *Celastrus edulis* VAHL., *Dillonia abyssinica* SACLEUX, *Trigonotheca serrata* HOCHST
- gebräuchliche Bezeichnungen: Khat, Kat, Kath, Abessinischer Tee/Abessiniertee/Abessinentee, Baladi, Arabischer Tee, Kus-es-Salahin, Catha, Mirra, Quat, Chat, Afrikanischer Tee, Tohai, Cath, Qat, Tschat, Cafta, Afrikanischer Salat; engl.: Abyssinian Tea, Arabian Tea, khat, kat, ghat, qat, cat, Somali Tea; Chat (äthiop.), Miraa (kenian.)
- bewertete Teile: frische, junge Blätter und Zweigspitzen/junge Triebe (bis max. 4 d nach der Ernte)
- geographische Herkunft: ursprünglich Äthiopien, jetzt Wildvorkommen in Ostafrika, arabische Halbinsel (v.a. Nordjemen), Nordmadagaskar, Afghanistan, Turkmenistan
- Anbau- und Erntebedingungen: wild wachsend im gebirgigen Hochland; kultiviert in z.T. terrassenförmigen Pflanzungen in 1.500–2.500 m Höhe in traditionellen Konsumländern wie Äthiopien, Kenia, Nordjemen, Nordmadagaskar, Ernte 3- bis 4-mal pro Jahr, erste Ernte etwa 3–8 Jahre nach Anbau, junge Astausschläge und Zweigspitzen werden frühmorgens geschnitten, gebündelt und als Schutz vor Austrocknung bis zum Verkauf auf den Märkten in Bananenblätter, feuchte Papiere oder Plastik gewickelt

10.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

10.2.3 Chemische Zusammensetzung

Die chemische Zusammensetzung wird durch die Umwelt und die klimatischen Bedingungen bestimmt (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2006a).

Die Alkaloide von Khat setzen sich aus Phenylalkylaminen (Phenylpropylamine und Phenylpentylamine, Tabelle 10.1) und Cathedulinen zusammen (Feyissa und Kelly, 2008). Die drei wichtigsten Inhaltsstoffe, die strukturell mit dem Amphetamin verwandt sind, gehören zu den Phenylpropylaminen (RÖMPP Online, 2009). Bisher sind etwa 62 Catheduline charakterisiert worden (Feyissa und Kelly, 2008; Kite et al., 2003).

Der Gehalt an **Phenylalkylaminen** in Khatblättern variiert stark und beträgt zwischen 0,18–9,56 mg/g bezogen auf das Trockengewicht. Der Cathinonanteil am Phenylalkylamingehalt beträgt 5–66 %, der Cathingehalt bewegt sich zwischen 26–89 % und der Norephedringehalt zwischen 1–19 %, Merucathinon ist bis zu 7 %, Pseudomerucathinon bis zu 1 % und Merucathin bis zu 4 % enthalten (Geisshusler und Brenneisen, 1987).

Junge blatttragende Triebe haben mit 2,9 mg/g getrockneter Droge den höchsten Gehalt an **Phenylpropylaminen** (Cathinon + Cathin + Norephedrin). Ganz junge und noch blattlose Triebe haben einen geringeren Phenylpropylamingehalt (1,9 mg/g), allerdings mit einem höheren Cathinongehalt von 51 % (HagerDIGITAL, 2008). Während des Reifeprozesses der Blätter wird Cathinon enzymatisch in Cathin und Norephedrin umgewandelt. Daher kommen Cathin und Norephedrin vor allem in alten Blättern vor (Feyissa und Kelly, 2008). In voll entwickelten Blättern liegt ein Phenylpropylamingehalt von 1,7 mg/g mit einem Cathinonanteil von nur noch 2,4 % vor (HagerDIGITAL, 2008). Fasst man verschiedene Untersuchungen zusammen, dann liegen die Konzentrationen in frischen Blättern bei 0,09–3,43 mg/g Cathinon, 0,05–7,53 mg/g Cathin und 0,01–0,84 mg/g Norephedrin (Tabelle 10.2).

Phenylpentylamine finden sich hauptsächlich in den Blättern kenianischer Herkunft (Geisshusler und Brenneisen, 1987).

Khatblätter enthalten zudem etwa 70–140 mg/g **Tannine** bezogen auf das Trockengewicht (Al Motarreb et al., 2002b).

Tabelle 10.1: Phenylalkylamine von *Catha edulis*

Gruppe	Name	Synonyme	CAS
Phenylpropylamine	Cathinon	(S)-2-Aminopropiophenon	71031-15-7
		2-Amino-1-phenyl-1-propanon	
		S-(–)-Cathinon	
		Norephedron	
	Cathin	(1*S*,2*S*)-2-Amino-1-phenylpropan-1-ol	492-39-7
		(+)-Norpseudoephedrin	
		D-Norpseudoephedrin	
		1S,2S-(+)-Norpseudoephedrin	
	Norephedrin	1R,2S-(–)-Norephedrin	14838-15-4
		Phenylpropanolamin	
Phenylpentylamine	S-(+)-Merucathinon		107638-80-2
	S,S-(–)-Pseudomerucathin	(–)-Pseudomerucathine	96861-89-1
	R,S-(+)-Merucathin		107673-74-5

Tabelle 10.2: Alkaloidgehalt in mg je g frischen Khatblättern

Cathinon	Cathin	Norephedrin	Methode, Material	Referenz
0,09	0,19	0,11	LC/MS/MS, frische Blätter	(Dimba et al., 2004)
0,09–3,32	0,05–7,53	0,01–0,84	HPLC, frische Blätter, (Trockengewicht)	(Geisshusler und Brenneisen, 1987)
1,02 ± 0,11	0,86 ± 0,06	0,47 ± 0,05	HPLC, frische Blätter	(Widler et al., 1994)
1,14	0,83	0,44	HPLC, frische Blätter	(Toennes et al., 2003)
0,78–3,43	–[108]	–[108]	spektrophotometrisch, frische Blätter	(Al Motarreb et al., 2002b)

10.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

10.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Welken, Trocknen sowie unsachgemäße Lagerung und Verarbeitung führen zum Abbau des Hauptwirkstoffes Cathinon, was mit einem Wirkverlust einhergeht. Reduzierende Enzyme bilden aus Cathinon Cathin und Norephedrin (Feyissa und Kelly, 2008). Die Frischdroge kann daher bis zu 100-mal mehr Cathinon enthalten als die Trockendroge. Tiefgekühlte frische Khatblätter verlieren dagegen über mehrere Monate ihre Wirkstärke nicht (HagerDIGITAL, 2008). Durch Sonneneinstrahlung, Hitze und Cathinonextraktion im Labor findet die Umwandlung von Cathinon zu Cathin und Norephedrin statt. Um den Abbau von Cathinon zu hemmen, werden frisch gepflückte Khatblätter in Bananenblätter gewickelt und schnellstmöglich verkauft. Alternativ verhindert auch das Einfrieren der Blätter diesen Prozess (Feyissa und Kelly, 2008).

[108] nicht untersucht

10.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

10.2.7 Andere Verwendungszwecke

Cathin ist als Hydrochlorid in Appetitzüglern enthalten.

10.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

10.2.8.1 Nationale Einstufung

Cathinon ist in Deutschland ein nicht verkehrsfähiges Betäubungsmittel (BtmG, Anlage I). Cathin gehört zu den verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmitteln in Deutschland, ausgenommen sind Zubereitungen, die ohne einen weiteren Stoff der Anlagen I–II bis zu 5 % als Lösung, jedoch nicht mehr als 1.600 mg je Packungseinheit oder je abgeteilter Form bis zu 40 mg Cathin, berechnet als Base, enthalten (BtmG, Anlage III). Außerdem ist die Pflanze *Catha edulis* nicht verkehrsfähig, wenn ein Missbrauch zu Rauschzwecken vorgesehen ist (BtmG, Anlage I).

10.2.8.2 Internationale Einstufung

Das *Advisory Council on the Misuse of Drugs* (ACMD) hat Khat unter Berücksichtigung der physisch schädlichen Wirkungen, der angenehmen Effekte, der Entzugserscheinungen nach chronischem Gebrauch und dem Schaden, der durch chronischen Missbrauch für Familien und die Gesellschaft entsteht, bewertet und kam zu dem Schluss, dass die Evidenz für eine schädigende Wirkung von Khat nicht ausreicht, um eine Regulierung von Khat zu empfehlen (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005).

Das WHO-Komitee (2006) hat Khat bewertet und kam zu dem Schluss, dass das Missbrauchs- und Suchtpotential von Khat gering, die Bedrohung der öffentlichen Gesundheit nicht signifikant genug ist, um eine internationale Kontrolle von Khat zu rechtfertigen. Exzessiver Konsum kann zu sozialen und einigen gesundheitlichen Problemen führen. Das WHO-Komitee empfiehlt daher, auf nationaler Ebene über den Umgang mit Khat aufzuklären (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2006b).

Nutt et al. stellten 2007 eine Kategorisierung verschiedener Stoffe mit Missbrauchspotential (u.a. Khat) durch zwei verschiedene Expertengruppen (Suchtpsychiater und Drogenexperten) vor. Die Einstufung erfolgte in vier, nicht näher definierte Kategorien (0 = kein Risiko, 1 = geringes Risiko, 2 = moderates Risiko, 3 = hohes Risiko, Tabelle 10.3) und wurde in der zweiten Expertengruppe unter Anwendung der Delphi-Technik verfeinert. Von den 20 bewerteten Stoffen (u.a. auch Alkohol, Cannabis und Tabak) wurde Khat das geringste Risiko zugeschrieben (Nutt et al., 2007).

Tabelle 10.3: Einstufung der Gefahren durch den Konsum von Khat durch zwei Experten gruppen (0 = kein Risiko, 1 = geringes Risiko, 2 = moderates Risiko, 3 = hohes Risiko) (Nutt et al., 2007)

Physische Schäden	Mittelwert		0,5
		akut	0,3
		chronisch	1,2
		intravenös	0
Abhängigkeit	Mittelwert		1,04
		Genuss	1,6
		psychische Abhängigkeit	1,2
		physische Abhängigkeit	0,3
Soziale Schäden	Mittelwert		0,85
		Berauschung	0,7
		soziale Schäden	1,1
		Kosten für das Gesundheitswesen	0,8

Cathinon und Cathin sind im Anhang I bzw. Anhang III des Übereinkommens der Vereinten Nationen über psychotrope Stoffe (1971) aufgeführt. Damit sind diese Substanzen keine Lebensmittel (VO [EG] 178/2002, Artikel 2g).

10.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die frischen und jungen Blätter werden in Europa vorwiegend von Personen mit ostafrikanischer (Somalia, Äthiopien) und jemenitischer Abstammung als Genussmittel verwendet (WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2006a). Khat wird gewöhnlich bei besonderen sozialen Zusammenkünften gekaut, nur wenige konsumieren Khat alleine (Cox und Rampes, 2003). Das Kauen von Khat ist in den Ländern, aus denen Khat kommt, sowohl eine soziale als auch eine kulturell basierte Aktivität.

Auch während der Arbeit wird Khat gekaut, um wach zu bleiben und körperliche Erschöpfung zu mindern (Al Hebshi und Skaug, 2005b).

Die Blätter werden vom Khatbündel gepflückt, eines nach dem anderen gekaut und dann in die Backentasche gesteckt. Der austretende Saft wird geschluckt (Al Hebshi und Skaug, 2005b). Dazu wird viel getrunken und nach 15 min, wenn die Blätter ausgesogen sind, werden sie ausgespuckt (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008). Etwa 100–200 g Khatblätter werden pro Person konsumiert (Kalix und Braenden, 1985; WHO Expert Committee on Drug Dependence, 2006a). Andere Autoren geben die Menge, die pro Person konsumiert wird, mit 100–500 g pro Sitzung an (Feyissa und Kelly, 2008). Da von dem Bündel nur die zarten Blätter und Blattspitzen gekaut werden, geht Elmi (1983) von etwa 50 g verzehrten Khatblättern aus. Geht man von 50 g gekauten Blättern und einem Cathinongehalt von 1 mg/g aus, entspricht das einer Gesamtcathinonmenge von 50 mg. Die Khatmenge, die gekaut wird, ist aber variabel in Abhängigkeit vom Konsumenten und von der Dauer der Sitzung (Elmi, 1983). Eine Khatsitzung kann von 2 h bis zu 10 h dauern (Feyissa und Kelly, 2008). In Somalia und Äthiopien werden die Blätter nach dem Kauen geschluckt, im Jemen werden die durchgekauten Blätter ausgespuckt (Nencini und Ahmed, 1989).

Nur vereinzelt wird Khat als Teezubereitung aus getrockneten Blättern konsumiert. In Südafrika bereitet man mit 5–15 g Khat auf 1 l Wasser einen Tee (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; Cox und Rampes, 2003).

Noch seltener wird Khat geraucht, z.B. im Jemen wird das getrocknete, gemahlene Khat zu Zigaretten gedreht (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; Cox und Rampes, 2003).

Als Paste wird es in Äthiopien (trockenes Khat, Honig, wenig Wasser) und in Tanganjika (gemahlenes Khat, Zucker, Gewürze) zubereitet und gegessen (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008).

Obwohl Khat vor allem von Männern gekaut wird, ist der Konsum bei Frauen auch nicht unüblich. Khattreffen sind bei Frauen seltener, kürzer und es wird weniger Khat gekaut (Al Hebshi und Skaug, 2005b).

Schätzungen zum Khatkonsum besagen, dass die Anzahl der Konsumenten in den letzten Jahren stieg: von etwa fünf Millionen Portionen weltweit pro Tag (Brenneisen et al., 1990) bzw. etwa fünf Millionen tägliche Konsumenten in Ostafrika und auf der südwestlichen arabischen Halbinsel (Widler et al., 1994) sowie sieben Millionen Menschen, die regelmäßig Khat konsumieren (Pantelis et al., 1989), auf etwa zehn Millionen Konsumenten weltweit (Stefan und Mathew, 2005) und circa 20 Millionen tägliche Konsumenten auf der arabischen Halbinsel und in Ostafrika (Feyissa und Kelly, 2008).

Khat wird bereits seit Jahrhunderten in Regionen konsumiert, in denen die Pflanze wächst. Die erste schriftliche Erwähnung in einem arabischen Medizinbuch über das Kauen von Khat liegt über 700 Jahre zurück. Lange Zeit war der Gebrauch von Khat auf Regionen in Ostafrika und die arabische Halbinsel begrenzt, da nur die frischen Blätter die gewünschte stimulierende Wirkung erzeugen. Durch Möglichkeiten des raschen Lufttransportes verbreitet sich diese Gewohnheit auf andere Länder, v.a. durch Emigranten ursprünglicher Khatländer (Cox und Rampes, 2003; Kalix und Khan, 1984).

10.2.9.1 Europa

Ostafrikanische Emigranten konsumieren Khat in vielen europäischen Ländern (Feyissa und Kelly, 2008). Daten wurden nur für England identifiziert. Demnach liegt die Prävalenz für Khatkonsum zwischen 38 und 78 % (Bhui et al., 2006; Griffiths et al., 1997; Patel et al., 2005). In der Regel kauen mehr Männer als Frauen Khat. Die Prävalenz variiert bei Männern zwischen 58 und 78 % und bei Frauen zwischen 16 und 76 % (Bhui et al., 2003; Griffiths et al., 1997; Patel et al., 2005). Die pro Woche konsumierte Menge reicht von 0,25 bis 3 Bündel Khat; durchschnittlich kauen Männer 2 bis 2,8-mal pro Woche Khat, während Frauen nur 0,4 bis 2,6-mal pro Woche Khat konsumieren (Bhui et al., 2003; Griffiths et al., 1997; Kassim und Croucher, 2006). Täglich konsumieren 6–10 % der Befragten Khat (Griffiths et al., 1997; Patel et al., 2005). Durchschnittlich wird mit dem Khatkonsum mit 17 Jahren begonnen und seit 17 Jahren konsumiert (Griffiths et al., 1997; Kassim und Croucher, 2006).

Tabelle 10.4: Expositionsdaten zum Khatkonsum somalischer Emigranten in England nach einer Befragung von Patel et al. (2005)

	Spanne	Durchschnitt
Khatsitzungen pro Woche	1–7	3
Dauer der Sitzung (h)	1–20	6
Menge (Bündel) pro Sitzung	1–6	2,5
Menge (g) pro Woche[109]	200–10.500	1.688

[109] geschätzt anhand der geschätzten Größe eines Khatbündels von 200–250 g

10.2.9.2 Ostafrika und arabische Halbinsel

Die Prävalenz für den Konsum von Khat in Ländern wie Äthiopien, Somalia, Jemen und Saudi-Arabien ist regional sehr unterschiedlich und liegt zwischen 18 % und 92 %. Etwa 31–90 % der Männer und 2–60 % der Frauen kauen Khat. Täglich wird Khat von 5–35 % konsumiert (Ageely, 2009; Al Hebshi und Skaug, 2005b; Alem et al., 1999a; Ali et al., 2004; Belew et al., 2000; Elmi, 1983; Numan, 2004; Odenwald et al., 2005; Scheifele et al., 2007; Tesfaye et al., 2008). Die durchschnittliche Menge beläuft sich laut einer Studie in Somalia auf 7,6 ± 4,4 Bündel pro Woche (Odenwald et al., 2005). In den anderen Studien wird dazu keine Aussage gemacht. Die Dauer des Khatkauens liegt im Jemen bei den meisten zwischen 3 h und 4 h (Date et al., 2004).

In Äthiopien gaben 7 % der Schwangeren und 19 % der Stillenden an, in den letzten 30 Tagen vor der Befragung Khat gekaut zu haben (Belew et al., 2000). Im Jemen kauen 41 % der schwangeren Frauen Khat (Khawaja et al., 2008).

10.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

10.2.10.1 Humandaten

Die Wirkungen von Khat sind unter anderem von der Qualität der Blätter (entspricht dem Wirkstoffgehalt) abhängig (Kennedy, 1987). Wirkungen des Khatkauens sind allgemein zentral stimulierend. Die Wirkung geht in erster Linie von Cathinon aus, welches stärker fettlöslich ist als seine Metaboliten und somit das zentrale Nervensystem besser erreicht. Cathin und Norephedrin haben geringere zentralstimulierende Eigenschaften. Cathin ist etwa 7- bis10-mal weniger (psycho)aktiv im Vergleich zu Cathinon. Je höher der Cathingehalt, umso ausgeprägter sind die unerwünschten systemischen Nebenwirkungen. Phenylpentylamine sind nur in geringen Mengen vorhanden und scheinen nur zu einem geringen Anteil zur Wirkung des Khat beizutragen. Die Wirkung der Catheduline ist noch nicht gut charakterisiert. Obwohl andere Wirkmechanismen nicht ausgeschlossen werden können, scheint Cathinon vor allem über den meso-striato-cortico-limbischen dopaminergen Weg zentralstimulierend zu wirken (Cox und Rampes, 2003; Feyissa und Kelly, 2008). Die Inhaltsstoffe von Khat könnten außerdem über zwei weitere biochemische Wege wirksam sein: Noradrenalin und Serotonin (Cox und Rampes, 2003).

10.2.10.2 Kinetik

Durch das Kauen der Khatblätter werden ca. 90 % der Wirkstoffe Cathinon, Cathin und Nor ephedrin extrahiert. Die Absorption findet zunächst über die Mundschleimhaut statt. Aus dem geschluckten Pflanzensaft wird außerdem im Magen und Dünndarm ein zweiter Teil der Alkaloide absorbiert. Das Kauen von ca. 44 g Khatblättern[110] für 1 h resultiert in einer maximalen Plasmakonzentration von etwa 60 ng/ml Cathinon nach 2,3 h, 71 ng/ml Cathin nach 2,6 h und 72 ng/ml Norephedrin nach 2,8 h. Die AUC-Werte für Cathin und Norephedrin betragen 713 bzw. 710 ng*min/ml, für Cathinon liegt er nur bei 245 ng*min/ml. Die interindividuellen Variationen sind kleiner als 32 % (Toennes et al., 2003). Diese und weitere Studien zur Cathinonkinetik sind in Tabelle 10.5 zusammengefasst. Wird Cathinon als Einzelsubstanz verabreicht, ist nach 8 h kein Cathinon mehr im Plasma nachweisbar, während der Cathinonmetabolit Norephedrin innerhalb von 30 min auf ca. 60–70 ng/ml steigt und auch nach 8 h noch in diesem Bereich liegt (Brenneisen et al., 1990).

[110] 0,6 g/kg Körpergewicht; entspricht einer aufgenommenen Menge von 0,64 ± 0,04 mg Cathinon, 0,45 ± 0,03 mg Cathin und 0,26 ± 0,01 mg Norephedrin je kg Körpergewicht

Cathinon wird schnell vor allem über die Leber metabolisiert. Das meiste Cathinon wird durch Ketoreduktion zu Norephedrin verstoffwechselt und als solches ausgeschieden (Brenneisen et al., 1986; Cox und Rampes, 2003). Die Rate der Cathinoninaktivierung ist vergleichbar mit der Absorptionsrate, sodass der mögliche Cathinonlevel im Blut beim Kauen von Khat limitiert ist (Cox und Rampes, 2003).

Die Eliminationshalbwertszeit von Cathinon beträgt 1,5 h und von Cathin 5,2 h (Toennes et al., 2003). In einer anderen Studie konnten die Eliminationshalbwertszeiten für Cathin und Norephedrin nicht bestimmt werden, da zum Versuchsende nach 8 h die Plasmakonzentrationen für Cathin und Norephedrin noch bei 56 ± 58 und 69 ± 51 ng/ml lagen (Widler et al., 1994). Konsum mehrmals täglich könnte zu einer Akkumulation von Cathin im Blut führen (Toennes und Kauert, 2004).

Tabelle 10.5: Cathinonkinetik in verschiedenen Studien nach dem Kauen von Khatblättern oder der Aufnahme von Cathinon als Einzelsubstanz

Khat und entsprechende Cathinonmenge		Kaudauer	Cathinon-plasmaspiegel	t_{max}	Referenz
g	Cathinon (mg/kg Körpergewicht)	h	ng/ml	h	
≈ 44[111]	0,63	1	59 (48–87)	2,3	(Toennes et al., 2003)
≈ 60	0,8–1	1	83 (41–141)	1,5–3,5	(Halket et al., 1995)
54–71	0,8	1	127	2	(Widler et al., 1994)
?[112]		3	70 bzw. 167[113]	3	(Murray et al., 2008)
–[114]	0,5	–114	100	1	(Brenneisen et al., 1990)

Weniger als 7 % des Cathinons wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Es ist bis zu 26 h nach einem einstündigen Kauen von Khat im Urin nachweisbar, während Cathin und Norephedrin noch nach über 80 h detektierbar sind. Die höchsten detektierten Mengen im Urin liegen nach dem Kauen von 36–59 g Khat[115] bei 2,5 µg/ml Cathinon, 20 µg/ml Cathin und 30 µg/ml Norephedrin. Von der aufgenommenen Menge werden 58 % des Cathins und etwa 150 % Norephedrin unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Werte für Norephedrin resultieren aus dem Metabolismus von Cathinon zu Norephedrin (Toennes und Kauert, 2002).

In vier von sieben untersuchten Muttermilchproben konnten 2–4 h nach dem Beginn des Khatkauens 90–140 ng/ml Cathin nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt war in vier untersuchten Babyurinproben kein Cathin nachweisbar. 12 h nach Beginn des Khatkauens konnte in der Muttermilch von drei Müttern (von sieben untersuchten) 30–80 ng/ml Cathin detektiert werden. Im Urin eines Säuglings wurden nach 12 h 200 ng/ml Cathin nachgewiesen (Kristiansson et al., 1987).

10.2.10.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

10.2.10.3.1 Allgemeine Wirkungen

Die subjektiven Erfahrungen des Khatkauens werden als komplex beschrieben. In der Regel sind die ersten Stunden einer Khatsitzung durch erwünschte Wirkungen gekennzeichnet. Zu diesen gehören die Linderung von Erschöpfung, die Fähigkeit, sich besser zu konzentrieren,

[111] 0,6 g Khatblätter je kg Körpergewicht
[112] Keine Angaben zur Menge, Probanden sollten „übliche“ Menge kauen
[113] 70 ng/ml steht in der Tabelle, 167 ng/ml steht im Text
[114] Cathinon als Einzelsubstanz
[115] 0,6 g Khat je kg Körpergewicht

das Gefühl einer Hochstimmung und energiegeladen zu sein, verstärkte Vorstellungskraft, verbesserte Kommunikation (Rededrang), Freundlichkeit und hohe Zuversicht. Einige Konsumenten berichten auch von unangenehmen Empfindungen in der ersten Phase: Ängstlichkeit, Angespanntheit, Unruhe und hypnagoge Halluzinationen. Diese Phase wird im Jemen auch *kayf* genannt. In einem späteren Stadium einer Khatsitzung sind die Konsumenten introvertiert und es stellt sich eine tiefe Konzentration ein. Diese von Jemeniten *sulimania* genannte Phase wird ebenfalls als angenehm empfunden. Zum Ende einer Khatsitzung kommt es für 1–2 h zu einer depressiven Phase, die von den meisten Konsumenten als unangenehme Nachwirkung erlebt wird. Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Dysphorie, Appetitlosigkeit, Benommenheit, leichte Paranoia, Angespanntheit und Nervosität können auftreten. Bei manchen bewirkt das Khatkauen eine verminderte, bei anderen eine verstärkte sexuelle Aktivität. Ebenso sind positive Nachwirkungen beschrieben: ein verstärktes Bedürfnis zu arbeiten und das Gefühl, Allah näher zu sein. Zu den objektiven Wirkungen des Khatkauens zählen Logorrhoe, Überaktivität, Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit und Aggressivität. Die beschriebenen Wirkungen sind stark von Qualität und Quantität des Khats abhängig (Al Hebshi und Skaug, 2005b; Cox und Rampes, 2003; Kennedy, 1987; Nencini und Ahmed, 1989). Während Khatsitzungen werden auch große Mengen von Softdrinks konsumiert. Der pharmakologische Synergismus von Getränken, die Methylxanthin enthalten (z.B. Tee und Cola), verstärkt die Khatwirkungen (Cox und Rampes, 2003).

Bei den genannten Wirkungen handelt es sich um allgemeine Angaben. Befragungen von Konsumenten in verschiedenen Studien ergaben als häufigste Nebenwirkungen des Khatkauens Schlafprobleme, einen reduzierten Appetit und Beeinflussung der Stimmung (Griffiths et al., 1997; Kennedy et al., 1983; Patel et al., 2005). In der Regel werden die Nebenwirkungen als leicht beschrieben. Allerdings leiden 28 % der Konsumenten unter schweren Schlafstörungen (Griffiths et al., 1997). Ein kausaler Zusammenhang kann aus den Studien nicht abgeleitet werden (Patel et al., 2005). In einer Studie konnte aber die durchschnittliche Häufigkeit des Khatkonsums (Tabelle 10.6) und das Geschlecht mit den khatassoziierten gesundheitlichen Problemen in Verbindung gebracht werden. Außerdem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die schlechten hygienischen Bedingungen und die schlechte Belüftung der Orte, an denen Khat in Gesellschaft gekaut wird, zu negativen gesundheitlichen Wirkungen führen könnten (Patel et al., 2005).

Tabelle 10.6: Durchschnittliche Häufigkeit des Khatkauens pro Woche und das Auftreten von khatassoziierten Symptomen von Khatkonsumenten nach Patel et al. (2005)

	Ohne Symptome	Mit Symptomen
Gewichtsverlust	2,5	3,7
Depressionen	2,8	3,8
Halluzinationen	2,7	4,1

Eine Befragung zu zentralnervösen Symptomen und Miktionsproblemen unmittelbar nach dem Konsum von Khat an drei aufeinanderfolgenden Tagen (je ein Bündel Khat für mindestens 4 h) ergab signifikante Wirkungen auf den Appetit und den Schlaf sowie eine geringere Miktion und Harnröhrenausfluss nach dem Kauen (Hassan et al., 2002). Die Reduktion der Harnflussrate durch das Kauen von Khat ist vermutlich durch die Stimulierung von α_1-adrenergen Rezeptoren vermittelt (Nasher et al., 1995).

Eine Studie zeigt, dass Khatkonsum mit auffälligem Fahrverhalten verbunden sein kann. Allerdings korrelierten die Alkaloidkonzentrationen im Blut (Tabelle 10.7) nicht mit den Symptomen (Toennes und Kauert, 2004). Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Äthiopien, dass das Kauen von Khat mit einer verminderten Fahrtüchtigkeit assoziiert sein könnte. Da hierfür

keine Evidenz vorliegt, fordern die Autoren empirische Studien, die diesen möglichen Zusammenhang untersuchen (Eckersly et al., 2010).

Tabelle 10.7: Konzentrationen von Cathinon, Cathin und Norephedrin in 19 forensischen Fällen mit auffälligem Fahrverhalten (Toennes und Kauert, 2004)

	Blut (ng/ml)	Urin (µg/ml)
Cathinon	0–173[116]	0,1–29
Cathin	17–29	10–481
Norephedrin	15–250	10–403

10.2.10.3.2 Allgemeine psychische Wirkungen

Es gibt einige Hinweise, dass das Kauen von Khat vorhandene psychische Erkrankungen verschlimmern kann. Nur wenige Studien haben den Zusammenhang von Khatkonsum mit allgemeinen psychopathologischen Symptomen untersucht, die Studien weisen methodische Mängel auf und wichtige Informationen fehlen. So scheint neben der Khatmenge und der Häufigkeit des Konsums auch die Jahre der Anwendung eine Rolle zu spielen. Diese Angaben fehlen in der Regel teilweise oder ganz. Zudem bleibt die Art der Assoziation des Khatkonsums mit einer unspezifischen Psychopathologie unklar. Die derzeitige Datenlage ist nicht ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Khat und langfristigen psychischen Erkrankungen zu postulieren. Allerdings gibt es einen Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen und der konsumierten Khatmenge (Cox und Rampes, 2003; Feyissa und Kelly, 2008; Odenwald et al., 2007).

10.2.10.3.2.1 Kurzzeitwirkungen

Es gibt zwei doppelblinde Cross-over-Studien, an denen jeweils sechs Männer teilnahmen. In einer Studie wurde die Wirkung des Khatkauens untersucht, in der anderen Studie die Wirkung von Cathinon als Einzelsubstanz.

Das einstündige Kauen von Khatblättern (54–71 g Khatblätter = 0,8 mg Cathinon je kg Körpergewicht) bewirkt eine motorische und euphorische Stimulierung sowie amphetaminähnliche Effekte. Außerdem wurden Daten erhoben, die auf ein erhöhtes Missbrauchspotential deuten (Widler et al., 1994). Die Dauer dieser Wirkungen scheint gut mit dem Cathinonplasmaspiegel zu korrelieren.

Cathinon als Einzelsubstanz (0,5 mg/kg Körpergewicht, oral) wirkt ebenfalls stimulierend und euphorisierend (Brenneisen et al., 1990).

10.2.10.3.2.2 Langzeitwirkung

In einer Studie in Somalia wurden in einer Gruppe von 4.854 untersuchten Personen 133 männliche Personen über zwölf Jahre mit schweren psychischen Problemen (Fälle) identifiziert. Von diesen 133 Personen kauten 47 % Khat in der Woche vor der Befragung, während es bei den Gesunden mit 30 % signifikant weniger Personen waren. In der Fallgruppe wurde signifikant mehr Khat (4,1 ± 6,3 Bündel im Vergleich zu 2,2 ± 4,0 Bündel) gekaut. 43 Fälle wurden genauer untersucht und mit passenden Kontrollen verglichen. 97 % der Fälle kauten Khat im Vergleich zu 66 % der Kontrollen. Außerdem begannen die Fälle in einem früheren

[116] unterschiedliche Angaben in Text und Tabelle

Lebensalter mit dem Khatkonsum (17 versus 21 Jahre). Die Personen kauten Khat seit 8,6 Jahren, bevor psychotische Symptome auftraten. In den Wochen vor dem Auftreten der psychotischen Symptome konsumierten die Fälle im Durchschnitt 2,5 ± 2,0 Bündel Khat pro Tag, während die Kontrollen 0,5 ± 0,6 Bündel pro Tag konsumieren. Einen exzessiven Khatkonsum (> 2 Bündel pro Tag) fand man bei 78 % der Fälle im Vergleich zu 4 % bei den Kontrollen. Die Häufigkeit traumatischer Ereignisse unterschied sich nicht zwischen Fällen und Kontrollen. Allerdings steigt in beiden Gruppen die Khatmenge mit den erlebten traumatischen Ereignissen signifikant, in der Fallgruppe signifikant stärker als in der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass nicht Khatkonsum per se, sondern die spezifischen Umstände mit psychopathologischen Problemen in Verbindung stehen, insbesondere der Beginn des Konsums im frühen Lebensalter und exzessiver Konsum. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Khatkonsum und der Entstehung psychotischer Symptome konnte nicht identifiziert werden (Odenwald et al., 2005).

Unter somalischen Flüchtlingen in England ist der Konsum von Khat mit psychischen Erkrankungen im Allgemeinen (alle psychischen Symptome zusammengefasst) assoziiert (Bhui et al., 2006). Interviews mit Somalis in England ergaben, dass von den Personen, die Khat konsumieren oder jemals konsumiert haben, psychische Probleme (Depression, Halluzinationen) mit der durchschnittlichen Häufigkeit des Khatkauens assoziiert sind (Tabelle 10.6) (Patel et al., 2005). Eine Dosisabhängigkeit wurde ebenfalls bei einer Befragung von kenianischen Männern und Frauen erfasst. Moderate Dosen (weniger als 2 Bündel Khat pro Tag) sind nicht mit der psychiatrischen Morbidität in Kenia assoziiert, während Dosen über 2 Bündel pro Tag signifikant mit der Inzidenz für psychiatrische Erkrankungen assoziiert sind (Dhadphale und Omolo, 1988).

Eine Befragung zur Krankengeschichte von Jemeniten nach ihrem Khatkonsum ergab für Männer einen signifikanten Zusammenhang des Khatkonsums mit emotionaler Instabilität. Bei Frauen zeigte sich kein Zusammenhang von Khatkonsum und emotionalen Problemen (Kennedy et al., 1983). Der Khatkonsum wurde in leichten und starken Konsum eingeteilt, diese Kategorien wurden aber nicht erklärt.

Eine weitere Befragung von somalischen Flüchtlingen in England ergab, dass Khatkonsumenten signifikant mehr suizidale Gedanken (59 %) haben im Vergleich zu Abstinenten (21 %). Keine Unterschiede wurden für Symptome der Angst, Depression oder von Psychosen gefunden. Die durchschnittliche Häufigkeit des Konsums wurde mit 2-mal pro Woche bei Männern und 0,4-mal pro Woche bei Frauen angegeben (Bhui et al., 2003). Angaben zur Menge wurden nicht gemacht.

Eine Reihe anderer Studien ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Khatkonsum und der psychischen Morbidität (Ahmed und Salib, 1998; Alem et al., 1999b; Litman et al., 1986; Numan, 2004).

10.2.10.3.3 Psychosen

Obwohl Khatkonsum häufig mit Psychosen in Zusammenhang gebracht wird, gibt es nur wenige Daten (Odenwald et al., 2007). Verschiedene Autoren schätzen Psychosen als seltenes Phänomen ein, da die Art der Anwendung die Menge an wirksamen Substanzen begrenzt (Kalix und Khan, 1984; Pantelis et al., 1989).

Zwischen 1945 und 2006 sind insgesamt 26 Fälle veröffentlicht worden, bei denen ein Kausalzusammenhang zwischen vorangegangenem starkem oder deutlich gestiegenem Khatkonsum und psychotischen Symptomen beschrieben wird (Pantelis et al., 1989; Warfa et al., 2007). Die betroffenen Personen konsumierten teilweise mehrere Bündel pro Tag

(Dhadphale et al., 1981). Die Symptome verschwanden in der Regel innerhalb von 1–2 Wochen nach Unterbrechen des Khatkauens (Pantelis et al., 1989). In einigen Fällen wird ein psychopathologischer Hintergrund erwähnt, in anderen Fällen wird darauf nicht eingegangen (Pantelis et al., 1989). Die meisten Fallbeschreibungen stammen aus England und die Patienten stammen in der Regel aus den Ländern, in denen Khat traditionell gekaut wird (v.a. Somalia und Jemen). Es kann davon ausgegangen werden, dass in den afrikanischen Ländern Fälle von psychotischem Verhalten aufgrund des weniger stark ausgebauten Gesundheitssystems seltener dokumentiert werden (Alem und Shibre, 1997).

Zu den beschriebenen Symptomen gehören hypnagoge Halluzinationen (Granek et al., 1988), unruhiges, aggressives Verhalten und Gewaltausbrüche (Alem und Shibre, 1997), Verfolgungswahn (Dhadphale et al., 1981; Jager und Sireling, 1994; Stefan und Mathew, 2005), akustische Halluzinationen (Dhadphale et al., 1981), Hyperaktivität, Redezwang und Schlafstörungen (Gough und Cookson, 1984). Pantelis et al. (1989) unterteilen khatinduzierte Psychosen in zwei Typen: paranoide/schizophrene Psychosen[117] und manische Psychosen[118] (Cox und Rampes, 2003; Pantelis et al., 1989).

Odenwald et al. (2007) halten es für gesichert, dass exzessiver Khatgenuss zu kurzdauernden Psychosen führen kann und dass vulnerablen Personen vom Khatkonsum abgeraten werden sollte. Toxische Psychosen durch exzessiven Konsum von Khat sind aufgrund der Art der Anwendung (Kauen der Blätter) wesentlich seltener als für wirkungsgleiche, aber anders dosierbare Amphetamine (Cox und Rampes, 2003).

10.2.10.3.4 Suchtverhalten

Es gibt sehr wenig untersuchte Hinweise, dass Khat zur Abhängigkeit bei Menschen führt. Vermutlich hat der Konsum von Khat das Potential, sich zu einer Sucht zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit scheint kleiner als bei Amphetaminen zu sein und eher der Art von Koffein zu ähneln. Die meisten Personen, die Khat kauen, zeigen keine Anzeichen von Suchtverhalten, und es gibt keine Hinweise, dass ein Missbrauch von Khat verbreitet ist unter den Khatkonsumenten (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005).

Die Angaben zum Anteil abhängiger Personen sind unterschiedlich. So werden 39 % der befragten jemenitischen Khatkonsumenten in England als von Khat abhängig eingestuft (Kassim und Croucher, 2006). Auf der anderen Seite geben nur 6 % somalische Khatkonsumenten in England an, von Khat abhängig zu sein (Patel et al., 2005). Die Prävalenz für Khatabhängigkeit liegt in ostafrikanischen Ländern bei geschätzten 5–15 % der Bevölkerung (Feyissa und Kelly, 2008).

Hinsichtlich möglicher Entzugserscheinungen gibt es widersprüchliche Meinungen. Allgemein wird davon ausgegangen, dass es keine körperlichen Entzugserscheinungen gibt. Durch die Unterbrechung regelmäßigen Khatkonsums kann es zu Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Alpträumen, leichtem Zittern und Depressionen kommen. Es wird auch von sozialen Entzugserscheinungen berichtet, da das Khatkauen in den traditionellen Khatländern eine wichtige soziale Rolle spielt (Feyissa und Kelly, 2008).

[117] Kennzeichnend sind paranoide Wahnvorstellungen, Angst, feindliche Wahrnehmung der Umgebung, akustische Halluzinationen, Entfremdung sowie die Tendenz, sich selbst zu isolieren; alternativ ist auch aggressives Verhalten gegenüber anderen möglich

[118] Hyperaktivität, Schreien, Redezwang, Weitschweifigkeit der Gedanken bis zur Ideenflucht, Größenwahn, Stimmungsschwankungen von Euphorie bis Wut

Die Entwicklung einer Toleranz gegenüber den konsumierten Khatmengen wird nicht beobachtet. Dies liegt wahrscheinlich auch an der Limitierung der Menge durch das Volumen des Pflanzenmaterials im Mund (Kalix, 1988).

10.2.10.3.5 Kreislauf (Bludruck, Puls)

Die sympathomimetische Wirkung von Khat kann Blutdruck und Puls der Konsumenten beeinflussen. Die Interpretation der Studien ist teilweise aufgrund fehlender Daten (z.B. der konsumierten Khatmenge) und kritischer Studiendesigns schwierig.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie mit sechs männlichen Probanden bewirkte das Kauen von 54–71 g Khat[119] eine signifikante Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks ab etwa 1 h für etwa 4 h. Der Effekt korrelierte mit der Cathinonplasmakonzentration: Nach 1 h überstieg die Cathinonkonzentration im Plasma 50 ng/ml, nach 4 h fällt die Konzentration unter diesen Wert. Genaue Werte werden nicht angegeben und können nur einer Abbildung entnommen werden. Demnach handelt es sich bei den Probanden um Normotoniker (ca. 125/70 mmHg). Der Blutdruck steigt während des Versuches auf max. 140/80 mmHg (Widler et al., 1994).

In einer kontrollierten Cross-over-Studie mit sechs habituellen Khatkonsumenten wurden die Effekte eine dreistündige Khatsitzung („übliche Menge“) auf Blutdruck und Puls untersucht. Obwohl keine signifikanten zeitabhängigen Effekte auf den Blutdruck oder den Puls gemessen werden konnten, waren der Puls und der systolische Blutdruck nach 3 h signifikant höher; es geht aus der Veröffentlichung nicht hervor, ob dieser Anstieg im Vergleich zum Beginn der Untersuchung (+13 mmHg) oder zur Kontrolle (+21 mmHg) getestet wurde. Der diastolische Blutdruck änderte sich nicht. Eine signifikante Korrelation des Plasmacathinonspiegels wurde für den Puls, nicht aber für den Blutdruck gefunden (Murray et al., 2008).

In einer weiteren Untersuchung nahmen sieben Personen (keine Kontrollen), die bereits durchschnittlich seit 15 Jahren an sechs Tagen pro Woche Khat kauten, an einer normalen Khatsitzung teil (keine Angabe über Khatmenge oder Dauer der Sitzung). Bei vier Teilnehmern änderte sich der Blutdruck nicht. Bei drei Personen, inklusive einer Person, die prädisponiert für Hypertonie ist, stieg der Blutdruck an. Maximale Blutdruckwerte wurden nach ca. 7 h erreicht. Genaue Angaben fehlen, die Daten sind nur einer Abbildung zu entnehmen. Aus dieser wird ersichtlich, dass hypertone Werte erreicht wurden (Mion et al., 1997). Aus der Studie geht nicht hervor, ob die unterschiedliche Wirkung auf den Blutdruck durch verschiedenen Khatmengen oder die Dauer der Sitzung bewirkt sein könnte.

In einer Studie mit acht Somaliern, die regelmäßig seit durchschnittlich neun Jahren etwa fünf Bündel Khat pro Woche kauten, und fünf Somaliern, die gewöhnlich kein Khat kauten, wurde der Einfluss von Khat auf Blutdruck, Puls, Respirationsrate und Körpertemperatur untersucht. Abstinente bekamen ein Bündel (entspricht 80–100 g) und chronische Konsumenten bekamen zwei Bündel, die über einen Zeitraum von 1,5–2,5 h gekaut wurden. Basale Blutdruckwerte wurden nicht angegeben. Der systolische und der diastolische Blutdruck stiegen bei Personen ohne Khaterfahrung jeweils um bis zu 25 mmHg (nach 3,5 h) im Vergleich zum basalen Blutdruck. Bei chronischen Khatkonsumenten war die Erhöhung trotz höherer Dosierung mit einem Anstieg von jeweils etwa 15 mmHg (systolisch nach 6,5 h und diastolisch nach 3,5 h) geringer ausgeprägt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich nur nach 3,5 h beim diastolischen Blutdruck. Die Respirationsrate stieg um 3–10 Atemzüge pro min, die Körpertemperatur erhöhte sich kurzfristig leicht, der Puls blieb unverändert (Nencini et al., 1984). Eine Kontrollgruppe gab es nicht, die Veränderungen wur-

[119] entspricht 0,8 mg Cathinon je kg Körpergewicht

den nur auf die basalen Werte bezogen. Dies ist problematisch, da während der Khatsitzung auch bis zu 24 Zigaretten geraucht wurden. Gewohnheitsmäßige Khatkonsumenten rauchten durchschnittlich 15 Zigaretten, die andere Gruppe durchschnittlich drei Zigaretten.

In einer Studie mit 80 Männern, die meisten kauten nicht regelmäßig Khat, wurde der Einfluss einer dreistündigen Khatsitzung auf Blutdruck und Puls untersucht. Sowohl Blutdruck als auch Puls stiegen während der Khatsitzung signifikant von basal 117/75 mmHg auf 134/86 mmHg und von 81 auf 93 Herzschläge pro min nach 3 h (Hassan et al., 2000). Die verwendete Khatmenge wurde nicht angegeben und es gab keine Kontrollgruppe.

Eine Studie mit 63 Männern ergab, dass das Kauen von Khat für 3 h (keine Angabe der Menge) den systolischen und diastolischen Blutdruck (von 113/75 mmHg auf 123/82 mmHg) sowie den Puls (von 83 auf 90 Herzschläge pro min) kurzzeitig signifikant erhöhte. Ein Wirkstoff, der die α_1-Adrenorezeptoren hemmt, hatte keinen Einfluss, während ein Hemmstoff für β_1-Adrenorezeptoren den Anstieg des systolischen Blutdrucks und des Pulses signifikant hemmte. Daher scheinen β_1-Adrenorezeptoren für die Vermittlung des Blutdruckanstiegs von Bedeutung zu sein. Es wird auf unpublizierte Daten verwiesen, dass alte Personen und Hypertensive stärker reagieren und gelegentlich ein gefährlicher Blutdruckanstieg erfolgen kann (keine genaueren Angaben) (Hassan et al., 2005).

Eine Studie mit 4.001 Personen in Äthiopien zur Prävalenz des Khatkonsums erfasste gleichzeitig den Blutdruck (in Ruhe). Aktueller und regelmäßiger Gebrauch von Khat (mind. 1-mal pro Woche) ist neben dem Rauchen signifikant mit einem erhöhten diastolischen Blutdruck assoziiert, während es keinen Einfluss auf den systolischen Blutdruck hat. In der Veröffentlichung werden keine Angaben zu den diastolischen Blutdruckwerten gemacht. Es wurde bei der Regressionsanalyse für einige Risikofaktoren des Bluthochdrucks adjustiert, aber nicht für alle. Es wird angeben, dass das regelmäßige Kauen von Khat den diastolischen Blutdruck um 1,9 mmHg erhöht (Tesfaye et al., 2008).

Cathinon: In einer doppelblinden, randomisierten Cross-over-Studie mit sechs männlichen Probanden erhöhte 0,5 mg Cathinon pro kg Körpergewicht (35 mg/70 kg) den systolischen (von ca. 115 auf 135 mmHg) und diastolischen Blutdruck (von ca. 65 auf 80 mmHg) für ca. 3 h sowie den Puls (von ca. 64 auf 72 Schläge pro min) signifikant. Diese Effekte korrelierten mit der Cathinonkonzentration im Plasma (max. 100 ng/ml nach 1 h, ca. 50 ng/ml nach 3 h, 25 ng/ml nach 5 h), nicht aber mit dem Cathinonmetaboliten Norephedrin, dessen Konzentration auch zum Ende des untersuchten Zeitraums (8 h nach Einnahme) noch erhöht war (ca. 60 ng/ml) (Brenneisen et al., 1990).

10.2.10.3.6 Herzinfarkt

Al-Motarreb et al. befragten 157 Patienten mit akutem Herzinfarkt zu ihrem Khatkonsum. 79 % waren Khatkonsumenten, von denen 92 % Khat täglich kauten. 90 % konsumierten mehr als 3 h täglich Khat. Das durchschnittliche Alter der Khatkonsumenten lag bei 47 Jahren (27–60 Jahre), während das der abstinenten Herzinfarktpatienten bei 55 Jahren (40–75 Jahre) lag. Auffällig war außerdem der Zeitpunkt des Herzinfarktes. Diese treten normalerweise gehäuft in der ersten Hälfte des Tages auf. Etwa 60 % der Abstinenten erlitten den Herzinfarkt zwischen 0:00 und 14:00 Uhr. Dagegen erlitt die Mehrzahl der Khatkonsumenten (≈ 60 %) ihren Herzinfarkt zwischen 14:00 und 24:00 Uhr, einer Zeit, in der normalerweise Khatsitzungen stattfinden. Die Autoren bemerken in ihrer Diskussion, dass Khatkonsumenten ein wesentlich höheres Bedürfnis haben zu rauchen als die Abstinenten (81 % versus 15 %). Eine statistische Auswertung haben die Autoren nicht vorgenommen (Al Motarreb et al., 2002a).

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss des Khatkauens auf das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Demnach steigt das Risiko mit der Menge, die pro Sitzung gekaut wird, der Dauer und der Häufigkeit der Sitzungen sowie der Zeit (in Jahren), in der Khat bereits konsumiert wird. Allerdings machen die Autoren der Studie keine Angaben, was eine geringe, moderate oder hohe Menge ist. Somit sind die Aussagen nicht quantifizierbar. Die Odds-Ratio (OR) für das Khatkauen beträgt unabhängig von der Dosis 5,8 (matched OR 5,0). Als einziger dosisabängiger Faktor zeigte sich nach einer multivariaten Analyse der Daten die Länge der Khatsitzungen mit einer Odds-Ratio von 39 bei einer Dauer von 6 h und länger (Al Motarreb et al., 2005). Allerdings sind diese Ergebnisse nach Ansicht des *Advisory Council on the Misuse of Drugs* mit Vorsicht zu betrachten, da es demographische Diskrepanzen zwischen Fall- und Kontrollgruppe gibt. Weiterhin wird kritisiert, dass eine vom Rauchen unabhängige Aussage schwierig zu treffen ist, da Khatkonsum und Rauchen oft kombiniert werden und die Fallgruppe signifikant mehr rauchte (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005). Die Autoren der Studie geben zwar an, dass Khat ein vom Rauchen unabhängiger Risikofaktor ist. Dennoch sind in der Fall-Gruppe signifikant mehr Raucher, die signifikant mehr Zigaretten pro Tag über einen signifikant längeren Zeitraum rauchten (Al Motarreb et al., 2005). Weiterhin ist die Studie infrage zu stellen, da Übergewicht (ein anerkannter Risikofaktor für Herzinfarkt) invers mit dem Herzinfarktrisiko der untersuchten Population assoziiert ist.

Ein Fall eines somalischen Mannes in den Niederlanden wurde 2009 von Croles et al. (2009) beschrieben: Der Mann erlitt einen Herzinfarkt und hatte bei der stationären Aufnahme einen Blutdruck von 190/130 mmHg. Eine Untersuchung des Serums ergab 18 h nach der Aufnahme noch Konzentrationen von 59 ng/ml Cathin und 80 ng/ml Norephedrin. Die Anamnese des Mannes ergab, dass er seit 20 Jahren täglich etwa 6 h Khat kaute (Croles et al., 2009).

10.2.10.3.7 Reproduktion

Es gibt Hinweise, dass das Kauen von Khat einen Einfluss auf das Geburtsgewicht hat. Für eine teratogene Wirkung des Khatkauens beim Menschen gibt es keine Hinweise (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005). Aus einer Studie mit 7.343 Frauen im Jemen, die nach ihrem Khatkonsum befragt wurden, ist bekannt, dass 41 % der Frauen Khat während einer Schwangerschaft in den letzten fünf Jahren gekaut haben und dass das Kauen von Khat während der Schwangerschaft signifikant mit einer schlechten Ausbildung, Armut, höherem Alter und dem Wohnort assoziiert ist (Khawaja et al., 2008). Es gibt zwei größere Studien, die den Einfluss des Khatkauens der Mütter auf das Geburtsgewicht der Kinder untersucht haben. Beiden Studien mangelt es an einer adäquaten Auswertung der Daten.

Bei 830 Geburten im Jemen wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Geburtsgewicht untersucht. Das Geburtsgewicht der Kinder von khatkonsumierenden Müttern (n = 414, 2.857 ± 423 g) war um 4 % signifikant (t-Test) geringer als das von Kindern abstinenter Mütter (n = 295, 2.978 ± 413 g). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (kein Khat, gelegentliches und regelmäßiges Khatkauen) wurde für männliche, aber nicht für weibliche Kinder gefunden (Abdul et al., 1987). Gelegentliches und regelmäßiges Khatkauen wird nicht definiert, ebenso gibt es keine Angaben über die konsumierten Khatmengen. Bei der Auswertung wurde für weitere Einflussfaktoren des Geburtsgewichts nicht kontrolliert. Die fehlende multivariate Auswertung wurde neben anderen methodischen Problemen bereits kritisiert, weil es die Interpretation der Daten erschwert (Greiner, 1988).

Eine weitere Studie aus dem Jemen untersuchte den Zusammenhang von Khat mit dem Geburtsgewicht. Dazu wurden insgesamt 1.141 Geburten von 427 abstinenten, 223 gelegentlich und 391 regelmäßig khatkonsumierenden Müttern betrachtet, wobei diese Kategorien nicht definiert werden. Khatkauen ist mit einer höheren Rate an untergewichtigen Kindern

assoziiert. Erstaunlich ist, dass die Häufigkeit untergewichtiger Kinder bei gelegentlichem Khatkonsum höher war als bei regelmäßigem Gebrauch (35 % versus 27 %, Abstinente: 22 %). Der Konsum von Khat ist aber auch mit dem Rauchen von Wasserpfeifen assoziiert (8,5 % der Abstinenten, 70 % der gelegentlichen und 90 % der regelmäßigen Khatkonsumenten). Rauchen und Khatkauen erhöhten den Anteil untergewichtiger Kinder um jeweils 5 %. Schwangerschaftsprobleme, Totgeburten, neonatale Mortalität, Frühgeburten oder Missbildungen waren nicht mit dem Khatkonsum assoziiert (Eriksson et al., 1991).
Aus einer Pilotstudie mit elf stillenden Frauen, die Khat konsumierten, ist bekannt, dass Cathin in der Muttermilch nachgewiesen werden kann. In einem von fünf untersuchten Urinproben der Säuglinge wurde ebenfalls Cathin nachgewiesen (Kristiansson et al., 1987).

10.2.10.3.8 Kanzerogenität

In Ländern, in denen viel Khat konsumiert wird, ist die Prävalenz für orale Tumoren besonders hoch (Sawair et al., 2007). Es ist aber schwierig den Einfluss von Khat isoliert zu betrachten, da bei vielen Menschen auch der Konsum von Tabak und Alkohol verbreitet ist, welche nachweislich Risikofaktoren für diese Tumoren sind (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005). In einer Studie aus dem Jemen wurden Patienten mit einem oralen Tumor nach ihrem Konsum von Khat und Tabak befragt. Demnach kauten 60 % Khat, 76 % kauten Tabak und 24 % rauchten. 52 % kauten sowohl Khat als auch Tabak (Sawair et al., 2007). Da die Prävalenz des Khatkonsums in dieser Studie nicht höher als die der Gesamtbevölkerung ist, lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Kauen von Khat und der Entstehung oraler Tumoren ableiten. Gleiches gilt für eine andere Falluntersuchung (Nasr und Khatri, 2000).

Khat hat genotoxisches Potential. Regelmäßiger Khatkonsum (3–4 Jahre, 5–7-mal pro Woche, 10–160 g Khatblätter pro Tag) erhöht signifikant und dosisabhängig die Häufigkeit von Mikrokernen in Zellen, die mit einem Zahnstocher von der oralen Mukosa abgeschabt wurden. Die Häufigkeit der Mikrokerne war signifikant höher bei Personen, die Khat kauten (20–85 g pro Tag), rauchten (5–60 Zigaretten pro Tag) und Alkohol tranken (15–80 g Ethanol pro Tag) im Vergleich zu Personen, die nur rauchten und Alkohol tranken. Der Effekt auf die Häufigkeit der Mikrokerne war additiv. In Personen, die nicht regelmäßig Khat kauten, wurde untersucht, wie lange es dauert, bis nach drei aufeinanderfolgenden Khatsitzungen mit 100 g Khat pro Tag Mikrokerne nachweisbar sind. Demnach dauert es fast vier Wochen, bis sich die Anzahl der Mikrokerne erhöht. Diese Verzögerung wird von den Autoren auf eine verzögerte Zellteilung oder langsame Migration der Zellen zur Oberfläche zurückgeführt (Kassie et al., 2001).

10.2.10.3.9 Gastrointestinale Effekte

Ösophagitis, Gastritis und Verstopfung werden als normal bei Khatkonsumenten beschrieben und sind möglicherweise auf die hohen Tanningehalte zurückzuführen (Nencini und Ahmed, 1989).

Im Jemen wurden 706 Personen nach ihrem Khatkonsum befragt und in Abstinente und Personen mit leichtem, moderatem oder starkem Konsum eingeteilt, ohne dabei aber die Kategorien zu definieren. Die Personen wurden untersucht und nach ihrer Krankheitsvorgeschichte befragt. Die Diagnose zeigte bei Männern keinen Einfluss des Khatkonsums auf gastrointestinale Erkrankungen. Die Analyse der Krankengeschichte ergab einen signifikanten Zusammenhang von Khatkonsum mit Verstopfungen und Appetitlosigkeit. Bei Frauen war Khatkonsum mit der Diagnose einer akuten Gastritis und sonstigen gastrointestinalen Problemen stark assoziiert. Die Auswertung der Krankengeschichte ergab außerdem eine

signifikante Assoziation mit Gelbsucht und Lebererkrankungen (Kennedy et al., 1983). Insgesamt hat die Studie durch die fehlende Definition der Kategorien geringe Aussagekraft.

10.2.10.3.10 Lokale Wirkungen

Von 2.500 zufällig ausgewählten Personen hatten 14 % weiße keratöse Läsionen in der Mundhöhle. Diese waren signifikant mit dem Konsum von Khat, mit Rauchen, Wasserpfeife (*Mada'a*) und Tabakkauen (*Shamma*) assoziiert. Weniger als 4 % der untersuchten Personen hatten diese keratösen Läsionen und kauten ausschließlich Khat. Die Läsionen traten vermehrt auf mit steigender Häufigkeit des Khatkauens pro Woche und einer längerer Dauer dieser Gewohnheit in Jahren (wobei diese Effekte nicht signifikant zu sein scheinen). Die Khatmenge und die Dauer einer Khatsitzung wurden nicht erfasst (Ali et al., 2004). Diese Population wurde ebenfalls auf Zahnfleischkrankungen (Zahnfleischtaschen, -blutungen, -rückgang) untersucht. Zahnfleischkrankungen traten signifikant häufiger bei Khatkonsumenten im Vergleich zu Abstinenten auf. Zahnfleischtaschen und Zahnfleischrückgang waren signifikant häufiger bei Personen, die täglich Khat konsumierten, im Vergleich zum wöchentlichen Konsum und signifikant häufiger bei Personen, die über zehn Jahre Khat kauten, im Vergleich zu Personen, die seit einem Jahr Khat kauten (Ali, 2007b). Der Konsum von Khat weniger als 7-mal pro Woche und weniger als zehn Jahre scheint nicht mit einer vermehrten Zahnfleischveränderung verbunden zu sein. Rauchen, Wasserpfeife (*Mada'a*) und Tabakkauen (*Shamma*) wurden bei der Datenauswertung zur Zahnfleischgesundheit nicht berücksichtigt. Histopathologische Untersuchungen der oralen Mukosa auf der Kauseite und der gegenüberliegenden Mundseite von Personen, die seit mindestens drei Jahren Khat gekaut haben (keine weiteren Angaben), im Vergleich zu Abstinenten zeigt, dass das Kauen von Khat zu Veränderungen der Mukosa, vor allem auf der Kauseite, führt, diese aber harmlos sind und keine Anzeichen einer malignen Veränderung aufweisen (Ali et al., 2006). Als mögliche Ursachen der Veränderungen der oralen Mukosa werden regelmäßige Verletzungen der Mundschleimhaut durch das Pflanzenmaterial und eine Veränderung der Mikroflora im Mund diskutiert, obwohl Letztere keinen Hinweis auf eine schlechtere Mundhygiene geben (Al Hebshi und Skaug, 2005a; Ali, 2007b).

Eine Untersuchung von Tabakkauern ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Khatkauen und dem Auftreten weißer keratöser Veränderungen der Mundschleimhaut per se. Aber bei Konsumenten, die täglich mehr als 6 h Khat kauten, traten diese Veränderungen signifikant häufiger auf (Scheifele et al., 2007).

Eine Untersuchung der Zahnfleischgesundheit in verschiedenen Altersgruppen zeigt eine negative Assoziation mit dem Khatkauen in jungen Jahren (12–24 Jahre) vor allem auf der kontralateralen Kauseite (Mengel et al., 1996).

Eine Untersuchung von Männern, die durchschnittlich seit 20 Jahren an mindestens fünf Tagen pro Woche Khat kauten, zeigte eine geringe Kariesrate sowie eine inverse Beziehung der Zahnfleischtaschentiefe und der Kauseite. In 50 % der Personen war die orale Mukosa normal, bei den anderen wurde Keratosis unterschiedlicher Ausprägung gefunden, aber ohne Zeichen einer Dysplasie oder malignen Veränderungen (Hill und Gibson, 1987). Auf der Seite, auf der Khat gekaut wurde, waren die Zahnfleischtaschen signifikant weniger tief als auf der gegenüberliegenden Seite (Al Hebshi und Skaug, 2005a).

In einer Studie wurden bei 30 % der chronischen Khatkonsumenten epitheliale Dysplasien auf der Kauseite gefunden, diese scheinen durch den Konsum von sowohl Khat als auch einem starken Zigarettenkonsum bzw. Gebrauch der Wasserpfeife bedingt zu sein (Ali, 2007a).

10.2.10.3.11 Pestizidbelastung

Eine Studie untersuchte den Zusammenhang der Pestizidbelastung der Khatblätter und den Nebenwirkungen des Khatkauens. Khatkonsumenten aus zwei verschiedenen Regionen wurden befragt. In einer Region werden keine Pestizide verwendet, in der anderen Region gaben 61 % der Farmer an, Pestizide anzuwenden. Die erfragten Nebenwirkungen des Khatkonsums unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Pestizidbelastung. Eine höhere Pestizidbelastung ist assoziiert mit Nebenwirkungen wie Schwäche, Verstopfung und Nasenlaufen. Ein kausaler Zusammenhang konnte nicht hergestellt werden. Aus der Region mit der höheren Pestizidbelastung sind auch signifikant mehr Raucher. Bemerkenswert an der Studie ist die Untersuchung der Khatblätter. In den Blättern aus der Region mit dem Pestizideinsatz wurden 14,7 ± 0,47 ppm des Pestizids Dimethoat nachgewiesen. In Blättern aus der Region, in der angeblich keine Pestizide eingesetzt werden, lagen die Konzentrationen von Dimethoat immerhin noch bei 3,23 ± 0,13 ppm. Die Höchstgrenze für dieses Pestizid ist 0,01 ppm (VO [EG] 839/2008). Geht man von eine Khatmenge von 100 g (entspricht der kleinsten gewöhnlich verwendeten Menge) und einer 60 kg schweren Person aus, wird der ADI von 0,002 mg/kg selbst in der angeblich nicht pestizidbelasteten Region um mehr als das 2,5-Fache überschritten, der ARfD (0,02 mg/kg Körpergewicht) wird mit dem Khat aus der Dimethoat-belasteten Region überschritten. Die Autoren der Studie vermuten, dass in Wintermonaten sogar noch höhere Werte in Khat zu finden sein könnten (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005; Date et al., 2004). Dimethoat ist ein Dithiophosphorsäureester (Organophosphat) mit akut toxischen Wirkungen wie laufender Nase, Übelkeit, Kopfschmerzen und anderen Symptomen. Schwere Vergiftungen beeinflussen das zentrale Nervensystem mit verminderter Koordinationsfähigkeit, Schwäche usw. Zu den chronischen Effekten von Organophosphaten zählen verminderte Konzentrationsfähigkeit, schwere Depressionen, Konfusion, Kopfschmerzen, Alpträume, Schlaflosigkeit u.v.m. (Dimethoate, 2002).

10.2.11 Risikocharakterisierung

Die Wirkungen des Khatkauens sind schwer zu quantifizieren. Sie werden beeinflusst durch nicht standardisiertes Pflanzenmaterial, dessen Wirkstoffzusammensetzung von Herkunft, Alter und Frische des Pflanzenmaterials sowie der Effizienz der Mastikation abhängen (Kalix und Khan, 1984).

Aufgrund der Wirkstoffe (Cathinon, Cathin, Norephedrin) und ihrer Wirkmechanismen ist eine Risikoabschätzung der psychischen Wirkungen und des sympathomimetischen Einflusses auf den Kreislauf besonders relevant.

Ein kausaler Zusammenhang konnte zwar für die Induktion von kurzzeitigen Psychosen hergestellt werden, deren Inzidenz scheint aber sehr gering zu sein. Obwohl eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, kann keine sichere bzw. unsichere Dosis abgeleitet werden, da Angaben zur verwendeten Menge häufig fehlen. Für psychopathologische Symptome kann aus der derzeitigen Datenlage kein Kausalzusammenhang abgeleitet werden. Das Suchtpotential der Pflanzen wird durch verschiedene Gremien als gering eingestuft.

Das Kauen von Khat erhöht den Blutdruck für den Zeitraum des Konsums. Pathologische Relevanz hat dies für Hypertoniker und prädisponierte Personen. Einen langfristigen pathologischen Einfluss kann man nicht ausschließen. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass das Khatkauen häufig mit einem starken Zigarettenkonsum assoziiert ist (Ahmed und Salib, 1998; Al Motarreb et al., 2002a; Alem et al., 1999a; Belew et al., 2000; Bhui et al., 2003; Griffiths et al., 1997; Kassim und Croucher, 2006; Nencini et al., 1984; Patel et al., 2005) und dies nicht immer ausreichend bei der Auswertung und Interpretation der Daten berücksichtigt wird.

Hinweise, dass der Konsum von Khat durch schwangere Frauen das Risiko für untergewichtige Kinder erhöhen kann, sollten ernst genommen werden, wenngleich die Daten aufgrund der Studiendesigns kritikwürdig sind. Da Cathin in die Muttermilch übergeht, ist es angebracht, auch stillenden Müttern vom Khatkauen abzuraten (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005).

Obwohl in der Mundschleimhaut von Khatkonsumenten mehr gentoxische Veränderungen als in Nichtkonsumenten nachweisbar sind, ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Khatkonsum und oralen Tumoren nach derzeitiger Datenlage nicht nachgewiesen.

Gastrointestinale Probleme im Zusammenhang mit dem Konsum von Khat sind kaum untersucht. Die in diesem Zusammenhang auffälligen Geschlechtsunterschiede sollten untersucht werden, ob sie physiologischer oder sozialer Natur sind (z.B. bekommen Frauen die „schlechteren“ Blätter, wie Kennedy [1987] vermutet).

Es gibt keine physiologischen oder neuroendokrinen Unterschiede zwischen Nichtkonsumenten und Konsumenten, wenn das Khatkauen unterbrochen wird (Nencini und Ahmed, 1989).

Neben den Wirkungen der Khatblätter per se ist es nicht auszuschließen, dass eine hohe Pestizidbelastung der Khatblätter zu unerwünschten Wirkungen führt.

Soziale und ökonomische Aspekte des Khatkonsums sind sehr komplex und nicht Gegen stand der Bewertung, obwohl sie in der Diskussion über eine Beschränkung von Khat eine wesentliche Rolle spielen (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2005; Nencini und Ahmed, 1989).

Der Handel mit getrockneten Khatblättern hat in den letzten Jahren zugenommen (International Narcotics Control Board, 2009). Über die Wirkungen getrockneter Khatblätter liegen keine Daten vor. Durch den Abbau von Cathinon durch Lagerung und Trocknung nimmt die Konzentration von Cathin und Norephedrin zu, was die Wirkung der Khatblätter verändert. Konsumenten scheinen Blätter, die vor allem Cathin und Norephedrin enthalten (ältere und getrocknete Blätter), zu meiden. Es ist nicht bekannt, ob dies aus der fehlenden Cathinonwirkung oder vermehrten Nebenwirkungen resultiert. Da alle publizierten Daten die Wirkung frischer Khatblätter untersucht haben, wurde auch nur diese hier bewertet.

Die Qualität der zur Verfügung stehenden Daten ist insgesamt mangelhaft. Aus den Publikationen wird meistens nicht ersichtlich, ob sich die Mengenangabe auf das Bündel Khat bezieht oder die tatsächlich gekaute Menge. Neben der Verzehrsmenge scheinen auch die Häufigkeit, die Dauer des Khatkauens und die Anwendung in Jahren mit Wirkungen auf die Gesundheit assoziiert zu sein. In den meisten Publikationen wird nur einer dieser Faktoren erfasst. Fast alle Studien zum Thema Khatkauen betrachten die Häufigkeit des Khatkauens, nicht aber die konsumierte Menge, sodass es keine eindeutigen Daten zur Prävalenz eines unproblematischen oder problematischen Konsums gibt (Manghi et al., 2009).

Es werden sehr viele schädliche Wirkungen auf die menschliche Gesundheit mit dem Konsum von Khat in Verbindung gebracht (Cox und Rampes, 2003). Für die meisten dieser Wirkungen liegen trotz der langen Anwendung in einer breiten Bevölkerungsschicht in Ostafrika und der afrikanischen Halbinsel und dem jahrzehntelangen Fokus der WHO auf dieser Pflanze erstaunlich wenig valide Daten vor.

Das Kauen von Khat ist in den Ländern, in denen Khat traditionell konsumiert wird, wie im Jemen, in die Rahmenbedingungen eines sozial wichtigen Zusammentreffens eingebunden, die pharmakologischen Wirkungen stehen dabei nicht im Vordergrund. Da viele Fallberichte

von negativen Auswirkungen aus westlichen Ländern stammen, wird vermutet, dass die Probleme dort aufgrund des fehlenden sozialen Rahmens/Kontextes verstärkt auftreten. Als weitere Ursache wird eine Publikationsbias/-verzerrung diskutiert, da diese Effekte möglicherweise in den traditionellen Khatländern eher toleriert werden. Dafür spricht, dass es für Khat-induzierte Psychosen in Ostäthiopien eine eigene Bezeichnung gibt: *jezba* (Kalix, 1988).

10.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Der Konsum von Khat ist mit psychischen und physischen gesundheitlichen Risiken assoziiert. Die Risikobewertung der frischen und jungen Zweigspitzen und Blätter von *Catha edulis* anhand der verfügbaren Daten auf Level A der EFSA-Leitlinie ergibt, dass eine Verwendung möglicherweise gesundheitsschädlich ist. Es bestehen noch wissenschaftliche Unsicherheiten, insbesondere hinsichtlich des Suchtpotentials sowie der Dosis-Wirkungs-Beziehung der psychotropen Inhaltsstoffe und damit z.B. der Fahrtüchtigkeit. Wegen dieser Unsicherheiten wird empfohlen, aus Vorsorgegründen (gemäß Artikel 7 der Verordnung [EG] Nr. 178/2002) geeignete Maßnahmen zur Sicherstellung des Gesundheitsschutzniveaus zu ergreifen. Wegen der in der allgemeinen deutschen Bevölkerung nicht etablierten Verzehrsgewohnheiten wird empfohlen zu prüfen, ob Khat als nicht sicher nach Artikel 14 Absatz 3a der o.g. Verordnung zu betrachten ist.

Im Übrigen wäre auch rechtlich zu prüfen, ob Pflanzen und Pflanzenteile, die relevante Mengen an Stoffen im Sinne von Artikel 2g der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 enthalten, Lebensmittel sein können, da die frischen und jungen Zweigspitzen und Blätter von *Catha edulis* Substanzen enthalten, die im Übereinkommen der Vereinten Nationen über psychotrope Stoffe (1971) aufgeführt sind.

Nur für frische und junge Zweigspitzen und Blätter von *Catha edulis* liegen Daten vor. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei hiervon abweichendem Blattmaterial sowie sämtlichen Zubereitungen um neuartige Lebensmittel handelt.

10.4 Referenzen

Abdul GN, Eriksson M, Kristiansson B, Qirbi A (1987). The influence of khat-chewing on birth-weight in full-term infants. Soc Sci Med. 24: 625–627.

Advisory Council on the Misuse of Drugs (2005). Khat (Qat): Assessment of the risk to the individual and communities in the UK. http://drugs.homeoffice.gov.uk/publication-search/acmd/khat-report-2005/Khat_Report_.pdf?view=Binary (Stand: 28.01.2010).

Ageely HM (2009). Prevalence of Khat chewing in college and secondary (high) school students of Jazan region, Saudi Arabia. Harm Reduct J. 6: 11.

Ahmed AG, Salib E (1998). The khat users: a study of khat chewing in Liverpool's Somali men. Med Sci Law. 38: 165–169.

Al Hebshi NN, Skaug N (2005a). Effect of khat chewing on 14 selected periodontal bacteria in sub- and supragingival plaque of a young male population. Oral Microbiol Immunol. 20: 141–146.

Al Hebshi NN, Skaug N (2005b). Khat (*Catha edulis*)-an updated review. Addict Biol. 10: 299–307.

Al Motarreb A, Al Kebsi M, Al Adhi B, Broadley KJ (2002a). Khat chewing and acute myocardial infarction. Heart. 87: 279–280.

Al Motarreb A, Baker K, Broadley KJ (2002b). Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. Phytother Res. 16: 403–413.

Al Motarreb A, Briancon S, Al Jaber N, Al Adhi B, Al Jailani F, Salek MS, Broadley KJ (2005). Khat chewing is a risk factor for acute myocardial infarction: a case-control study. Br J Clin Pharmacol. 59: 574–581.

Alem A, Kebede D, Kullgren g (1999a). The prevalence and socio-demographic correlates of khat chewing in Butajira, Ethiopia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 397: 84–91.

Alem A, Kebede D, Woldesemiat G, Jacobsson L, Kullgren g (1999b). The prevalence and socio-demographic correlates of mental distress in Butajira, Ethiopia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 397: 48–55.

Alem A, Shibre T (1997). Khat induced psychosis and its medico-legal implication: a case report. Ethiop Med J. 35: 137–139.

Ali AA (2007a). Histopathologic changes in oral mucosa of Yemenis addicted to water-pipe and cigarette smoking in addition to takhzeen al-qat. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 103: e55–e59.

Ali AA (2007b). Qat habit in Yemen society: a causative factor for oral periodontal diseases. Int J Environ Res Public Health. 4: 243–247.

Ali AA, Al Sharabi AK, Aguirre JM (2006). Histopathological changes in oral mucosa due to takhzeen al-qat: a study of 70 biopsies. J Oral Pathol Med. 35: 81–85.

Ali AA, Al Sharabi AK, Aguirre JM, Nahas R (2004). A study of 342 oral keratotic white lesions induced by qat chewing among 2500 Yemeni. J Oral Pathol Med. 33: 368–372.

Belew M, Kebede D, Kassaye M, Enquoselassie F (2000). The magnitude of khat use and its association with health, nutrition and socio-economic status. Ethiop Med J. 38: 11–26.

Bhui K, Abdi A, Abdi M, Pereira S, Dualeh M, Robertson D, Sathyamoorthy G, Ismail H (2003). Traumatic events, migration characteristics and psychiatric symptoms among Somali refugees – preliminary communication. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 38: 35–43.

Bhui K, Craig T, Mohamud S, Warfa N, Stansfeld SA, Thornicroft G, Curtis S, McCrone P (2006). Mental disorders among Somali refugees: developing culturally appropriate measures and assessing socio-cultural risk factors. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 41: 400–408.

Brenneisen R, Fisch HU, Koelbing U, Geisshusler S, Kalix P (1990). Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone. Br J Clin Pharmacol. 30: 825–828.

Brenneisen R, Geisshusler S, Schorno X (1986). Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. J Pharm Pharmacol. 38: 298–300.

Cox G, Rampes H (2003). Adverse effects of khat: a review. Advances in Psychiatric Treatment. 9: 456–463.

Croles FN, Brasse BP, Duisenberg-van Essenberg M, Baars HF, Schweitzer CM (2009). [Connection between hypertension and myocardial infarction and chewing of khat leaves]. Ned Tijdschr Geneeskd. 153: 38–43.

Date J, Tanida N, Hobara T (2004). Qat chewing and pesticides: a study of adverse health effects in people of the mountainous areas of Yemen. Int J Environ Health Res. 14: 405–414.

Dhadphale M, Mengech A, Chege SW (1981). Miraa (*Catha edulis*) as a cause of psychosis. East Afr Med J. 58: 130–135.

Dhadphale M, Omolo OE (1988). Psychiatric morbidity among khat chewers. East Afr Med J. 65: 355–359.

Dimba EA, Gjertsen BT, Bredholt T, Fossan KO, Costea DE, Francis GW, Johannessen AC, Vintermyr OK (2004). Khat (*Catha edulis*)-induced apoptosis is inhibited by antagonists of caspase-1 and -8 in human leukaemia cells. Br J Cancer. 91: 1726–1734.

Dimethoate (2002). Pesticides News. 55: 20–21.

Eckersly, W, Salmon, R, Gebru, M (2010). Khat, driver impaiment and road traffic injuries: a view from Ethiopia. http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/09-067512.pdf (Stand: 25.03.2010).

Elmi AS (1983). The chewing of khat in Somalia. J Ethnopharmacol. 8: 163–176.

Eriksson M, Ghani NA, Kristiansson B (1991). Khat-chewing during pregnancy-effect upon the off-spring and some characteristics of the chewers. East Afr Med J. 68: 106–111.

Feyissa AM, Kelly JP (2008). A review of the neuropharmacological properties of khat. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 32: 1147–1166.

Geisshusler S, Brenneisen R (1987). The content of psychoactive phenylpropyl and phenylpentenyl khatamines in *Catha edulis* Forsk. of different origin. J Ethnopharmacol. 19: 269–277.

Giftpflanzen – Pflanzengifte (2008). 5. Auflage. Nikol Verlag, Landsberg.

Gough SP, Cookson IB (1984). Khat-induced schizophreniform psychosis in UK. Lancet. 1: 455.

Granek M, Shalev A, Weingarten AM (1988). Khat-induced hypnagogic hallucinations. Acta Psychiatr Scand. 78: 458–461.

Greiner T (1988). Correlation between birth weights of infants born in the Yemen Arab Republic and the extent to which mothers said they chewed qat. Soc Sci Med. 26: 769.

Griffiths P, Gossop M, Wickenden S, Dunworth J, Harris K, Lloyd C (1997). A transcultural pattern of drug use: qat (khat) in the UK. Br J Psychiatry. 170: 281–284.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Halket JM, Karasu Z, Murray-Lyon IM (1995). Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). J Ethnopharmacol. 49: 111–113.

Hassan NA, Gunaid AA, Abdo-Rabbo AA, Abdel-Kader ZY, al Mansoob MA, Awad AY, Murray-Lyon IM (2000). The effect of Qat chewing on blood pressure and heart rate in healthy volunteers. Trop Doct. 30: 107–108.

Hassan NA, Gunaid AA, El Khally FM, Al Noami MY, Murray-Lyon IM (2005). Khat chewing and arterial blood pressure. A randomized controlled clinical trial of alpha-1 and selective beta-1 adrenoceptor blockade. Saudi Med J. 26: 537–541.

Hassan NA, Gunaid AA, El Khally FM, Murray-Lyon IM (2002). The subjective effects of chewing Qat leaves in human volunteers. Ann Saudi Med. 22: 34–37.

Hill CM, Gibson A (1987). The oral and dental effects of q'at chewing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 63: 433–436.

International Narcotics Control Board (2009). Report of the International Narcotics Control Board for 2008. http://www.unodc.org/pdf/brazil/rel_incb2009/INCBReport2008_Eng.pdf (Stand: 28.01.2010).

Jager AD, Sireling L (1994). Natural history of Khat psychosis. Aust N Z J Psychiatry. 28: 331–332.

Kalix P (1988). Khat: a plant with amphetamine effects. J Subst Abuse Treat. 5: 163–169.

Kalix P, Braenden O (1985). Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. Pharmacol Rev. 37: 149–164.

Kalix P, Khan I (1984). Khat: an amphetamine-like plant material. Bull World Health Organ. 62: 681–686.

Kassie F, Darroudi F, Kundi M, Schulte-Hermann R, Knasmuller S (2001). Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans. Int J Cancer. 92: 329–332.

Kassim S, Croucher R (2006). Khat chewing amongst UK resident male Yemeni adults: an exploratory study. Int Dent J. 56: 97–101.

Kennedy JG (1987). The Flower of Paradise. 1. Auflage. D. Reidel Publishing Company, Dordrecht.

Kennedy JG, Teague J, Rokaw W, Cooney E (1983). A medical evaluation of the use of qat in North Yemen. Soc Sci Med. 17: 783–793.

Khawaja M, Al Nsour M, Saad g (2008). Khat (*Catha edulis*) chewing during pregnancy in Yemen: findings from a national population survey. Matern Child Health J. 12: 308–312.

Kite GC, Ismail M, Simmonds MS, Houghton PJ (2003). Use of doubly protonated molecules in the analysis of cathedulins in crude extracts of khat (*Catha edulis*) by liquid chromatography/serial mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 17: 1553–1564.

Krikorian AD (1984). Kat and its use: an historical perspective. J Ethnopharmacol. 12: 115–178.

Kristiansson B, Abdul GN, Eriksson M, Garle M, Qirbi A (1987). Use of khat in lactating women: a pilot study on breast-milk secretion. J Ethnopharmacol. 21: 85–90.

Litman A, Levav I, Saltz-Rennert H, Maoz B (1986). The use of khat. An epidemiological study in two Yemenite villages in Israel. Cult Med Psychiatry. 10: 389–396.

Manghi RA, Broers B, Khan R, Benguettat D, Khazaal Y, Zullino DF (2009). Khat use: lifestyle or addiction? J Psychoactive Drugs. 41: 1–10.

Mengel R, Eigenbrodt M, Schunemann T, Flores-de-Jacoby L (1996). Periodontal status of a subject sample of Yemen. J Clin Periodontol. 23: 437–443.

Mion G, Ruttimann M, Oberti M, Aversenq C (1997). [Acute Khat-induced psychotic crisis]. Ann Fr Anesth Reanim. 16: 201–202.

Murray CD, Le Roux CW, Emmanuel AV, Halket JM, Przyborowska AM, Kamm MA, Murray-Lyon IM (2008). The effect of Khat (*Catha edulis*) as an appetite suppressant is independent of ghrelin and PYY secretion. Appetite. 51: 747–750.

Nasher AA, Qirbi AA, Ghafoor MA, Catterall A, Thompson A, Ramsay JW, Murray-Lyon IM (1995). Khat chewing and bladder neck dysfunction. A randomized controlled trial of alpha 1-adrenergic blockade. Br J Urol. 75: 597–598.

Nasr AH, Khatri ML (2000). Head and neck squamous cell carcinoma in Hajjah, Yemen. Saudi Med J. 21: 565–568.

Nencini P, Ahmed AM (1989). Khat consumption: a pharmacological review. Drug Alcohol Depend. 23: 19–29.

Nencini P, Ahmed AM, Amiconi G, Elmi AS (1984). Tolerance develops to sympathetic effects of khat in humans. Pharmacology. 28: 150–154.

Numan N (2004). Exploration of adverse psychological symptoms in Yemeni khat users by the Symptoms Checklist-90 (SCL-90). Addiction. 99: 61–65.

Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet. 369: 1047–1053.

Odenwald M, Hinkel H, Schauer E, Neuner F, Schauer M, Elbert TR, Rockstroh B (2007). The consumption of khat and other drugs in Somali combatants: a cross-sectional study. PLoS Med. 4: e341.

Odenwald M, Neuner F, Schauer M, Elbert T, Catani C, Lingenfelder B, Hinkel H, Hafner H, Rockstroh B (2005). Khat use as risk factor for psychotic disorders: a cross-sectional and case-control study in Somalia. BMC Med. 3: 5.

Pantelis C, Hindler CG, Taylor JC (1989). Use and abuse of khat (*Catha edulis*): a review of the distribution, pharmacology, side effects and a description of psychosis attributed to khat chewing. Psychol Med. 19: 657–668.

Patel, SL, Wright, S, Gammampila, A (2005). Khat use among Somalis in four English cities. Home Office Online Report Nr. 47/05.
http://www.homeoffice.gov.uk/rds/pdfs05/rdsolr4705.pdf (Stand: 28.01.2010).

RÖMPP Online (2009). Thieme, Stuttgart. http://www.roempp.com/prod/index1.html.

Sawair FA, Al Mutwakel A, Al Eryani K, Al Surhy A, Maruyama S, Cheng J, Al Sharabi A, Saku T (2007). High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: qat and tobacco chewing as its aetiological background. Int J Environ Health Res. 17: 185–195.

Scheifele C, Nassar A, Reichart PA (2007). Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. Oral Oncol. 43: 42–50.

Stefan J, Mathew B (2005). Khat chewing: an emerging drug concern in Australia? Aust N Z J Psychiatry. 39: 842–843.

Tesfaye F, Byass P, Wall S, Berhane Y, Bonita R (2008). Association of smoking and khat (*Catha edulis* Forsk) use with high blood pressure among adults in Addis Ababa, Ethiopia, 2006. Prev Chronic Dis. 5: A89.

Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF (2003). Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. Br J Clin Pharmacol. 56: 125–130.

Toennes SW, Kauert GF (2002). Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after kath chewing. Clin Chem. 48: 1715–1719.

Toennes SW, Kauert GF (2004). Driving under the influence of khat – alkaloid concentrations and observations in forensic cases. Forensic Sci Int. 140: 85–90.

Warfa N, Klein A, Bhui K, Leavey G, Craig T, Alfred SS (2007). Khat use and mental illness: a critical review. Soc Sci Med. 65: 309–318.

WHO Expert Committee on Drug Dependence (2006a). Assessment of khat (*Catha edulis* Forsk). http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.4KhatCritReview.pdf (Stand: 28.01.2010).

WHO Expert Committee on Drug Dependence (2006b). Thirty-fourth Report. WHO Technical Report Series Nr. 942. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf (Stand: 28.01.2010).

Widler P, Mathys K, Brenneisen R, Kalix P, Fisch HU (1994). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. Clin Pharmacol Ther. 55: 556–562.

11 *Aristolochia* spp. (*Aristolochia*-Arten)

11.1 Ergebnis

Aristolochia spp. haben ausgeprägte nephrotoxische sowie mutagene und kanzerogene Wirkungen, die bereits in sehr geringen Mengen auftreten können. Die Risikobewertung von *Aristolochia* spp. und ihren Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A der EFSA-Leitlinie ergeben Sicherheitsbedenken. Dementsprechend wird eine Aufnahme in Liste A des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 empfohlen.

11.2 Stellungnahme

11.2.1 Identität der Pflanze (IARC/WHO, 2002; HagerROM, 2006; National Toxicology Program, 2008)

- Familie: *Aristolochiaceae*
- Gattung: *Aristolochia* L.
- Arten: etwa 500, u.a.
  - *Aristolochia clematitis* L. (Gewöhnliche Osterluzei)
  - *Aristolochia macrophylla* LAM. (Pfeifenwinde)
  - *Aristolochia serpentaria* L. (Virginische Schlangenwurz)
  - *Aristolochia contorta* BUNGE
  - *Aristolochia debilis* SIEBOLD et. ZUCC
  - *Aristolochia fangchi* Y.C.WU ex L.D.CHOW & S.M.HWANG
  - *Aristolochia manshuriensis* KOM.
- gebräuchliche Bezeichnungen: Pfeifenwinde, Osterluzei, Wolfskraut; engl.: aristolochy, birthwort, dutchman's pipe, Brazilian snakeroot, Virginia snakeroot u.a.
  chinesische (Pinyin) Bezeichungen (EMEA, 2000):
  - Guanmutong (Stängel von *Aristolochia manshuriensis*)
  - Guangfangji (Wurzel von *Aristolochia fangchi*)
  - Madouling (Früchte von *Aristolochia debilis* oder *Aristolochia contorta*)
  - Tianxianteng (Stängel/Kraut von *Aristolochia debilis* und *Aristolochia contorta*)
  - Qingmuxiang (Wurzel von *Aristolochia debilis*)

  Diese Bezeichnungen sind in verschiedenen Quellen nicht immer übereinstimmend. So wird Madouling auch nur für die Früchte von *Aristolochia debilis* oder nur für die Früchte von *Aristolochia contorta* verwendet. Letztere werden in einigen Quellen auch als Beimadouling bezeichnet, in anderen Quelle ist Beimadouling der Name für die Wurzel von *Aris tolochia contorta* (Dharmananda, 2001; Zhang et al., 2006; Yuan et al., 2007; Debelle et al., 2008).
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: ganze Pflanze
- geographische Herkunft: tropische und gemäßigte Gebiete in Asien, Afrika, Europa, Amerika
- Anbau- und Erntebedingungen: keine bekannt

11.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmittel sind keine Produktionsverfahren bekannt.

11.2.3 3. Chemische Zusammensetzung

Aristolochiasäuren (AA) sind Nitrophenanthrencarboxylsäuren, die nur in *Aristolochiaceae* vorkommen (Mix et al., 1982). Zu dieser Familie zählen u.a. auch die Gattungen *Asarum* und *Saruma.* AA sind daher als spezifisches chemotaxonomisches Merkmal der Familie anzusehen. AA sind in Wurzel, Stängel, Blättern und Früchten zu finden. Insgesamt sind 18 AA und ihre Derivate bekannt, von denen hier nur einige genannt werden sollen, die Tabelle 11.1 zu entnehmen sind (Mix et al., 1982; IARC/WHO, 2002; HagerROM, 2006; National Toxicology Program, 2008; Chemicalbook, 2009; RÖMPP Online, 2009).

Aristolochiasäure I (AA-I) und AA-II werden als Hauptkomponenten angesehen und werden zum Teil auch synonym als AA bezeichnet. Sie sind am besten untersucht und werden als Markersubstanzen verwendet (Schmeiser et al., 2009).

Aristolactame (I, Ia, II) sind zyklische Phenanthrenamide und ebenfalls typisch für die Gattung, sie sind aber auch in anderen Pflanzenfamilien verbreitet. Dioxoaporphinderivate sind wahrscheinlich Intermediate der Aristolactambiosynthese. Aristolsäure ist ein AA-Derivat und Aristolid das Lacton der Aristolsäure (National Toxicology Program, 2008).

Die Gehalte an AA sind abhängig von Art, Jahreszeit, Standort und Pflanzenteil (HagerROM, 2006). Tabelle 11.2 gibt beispielhaft die Gehalte der AA und ihrer Derivate insgesamt und der Hauptinhaltsstoffe AA-I sowie AA-II für verschiedene *Aristolochia*-Arten und, sofern angegeben, den Pflanzenteil an. Yuan et al. (2007) weisen darauf hin, dass es nicht ausreicht, in *Aristolochia* nur die AA-I und AA-II zu untersuchen, da die Gehalte zum Teil deutlich unter denen aller Derivate liegen.

11.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

11.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Es liegen keine Angaben vor.

11.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

11.2.7 Andere Verwendungszwecke

Traditionell wurden in vielen Regionen der Welt *Aristolochia*-Arten (alle Pflanzenteile) als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane, der Harnwege und der Nieren, von Rheuma, Ödemen, Schlangenbissen, Hämorrhoiden, Husten, Asthma, Diarrhoe, Fieber, Geschwüren, krampfartigen Schmerzen, allergisch bedingten Magen-, Darm- und Gallenkoliken, zur Wundheilung, Entwässerung, Erleichterung der Geburt und Nachgeburt, als Abtreibungsmittel, bei Menstruationsbeschwerden und klimakterischen

Beschwerden, bei Dyspepsie und Wurmbefall, als Diuretikum sowie als Stimulanz bei Ermüdungserscheinungen verwendet (HagerROM, 2006; National Toxicology Program, 2008; Wink et al., 2008). Die Wirksamkeit dieser Anwendungen ist nicht belegt.

11.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

11.2.8.1 Anwendung als Arzneimittel

11.2.8.1.1 Nationale Bewertungen

Bereits 1981 wurde in Deutschland die Zulassung für „Aristolochiasäurehaltige Human- und Tierarzneimittel“ durch das Bundesgesundheitsamt (BGA) widerrufen, weil „der begründete Verdacht carcinogener Wirkungen an Mensch und Tier nach Anwendung Aristolochiasäurehaltiger Arzneimittel besteht“. Homöopathische Zubereitungen sind erst ab D11 (entspricht 0,01 ng/g) erlaubt. Weiterhin steht in der Begründung: „Die besonders schwerwiegenden Gefahren Aristolochiasäure-haltiger Präparate für das Leben und die Gesundheit von Menschen und Tieren begründen die Notwendigkeit, die angeordnete Maßnahme sofort wirksam werden zu lassen (…). Dem schweren und existentiellen Risiko, durch die Anwendung des (der) Präparate(s) an Krebs zu erkranken, steht kein dieses Risiko überwiegender Nutzen gegenüber“ (BGA, 1981).

Im Jahr 2000 warnte das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) nochmals vor der Verwendung von AA-haltigen Zubereitungen aus chinesischen Heilkräutern (BfArM, 2000).

Tabelle 11.1: Angaben zu wichtigen AA

Name	chemische Bezeichnung	Synonyme	CAS
AA-I	8-Methoxy-6-nitrophenanthro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure	AA A, 8-Methoxy-3,4-methylenedioxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid, 3,4-Methylenedioxy-8-methoxy-10-nitro-1-phenanthrenecarboxylic acid, AA, Aristinic acid, Aristolochia yellow, Aristolochin, Aristolochine, Descresept, Isoaristolochic acid, Tardolyt, TR 1736	313-67-7
AA-Ia	8-Hydroxy-6-nitrophenanthro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure		38965-71-8
AA-II	6-Nitrophenanthro[3,4-*d*]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure	AA B, 3,4-Methylenedioxy-10-nitrophenanthrene-1-carboxylic acid, AA	475-80-9
AA-III	10-Methoxy-6-nitrophenanthro[3,4-d]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure		4849-90-5
AA-IIIA	10-Hydroxy-6-nitrophenanthro[3,4-d]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure	AA C	4849-90-5
AA-IV	8,10-Dimethoxy-6-nitrophenanthro[3,4-d]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure		15918-62-4
AA-IVa	8-Methoxy-10-hydroxy-6-nitrophenanthro[3,4-d]-1,3-dioxol-5-carboxylsäure	AA D	17413-38-6

Tabelle 11.2: Mengenangaben (in mg/g) für AA und Derivate insgesamt (AA+) bzw. AA-I und AA-II in verschiedenen *Aristolochia*-Arten und Produkten. Wurde in den Publikationen der chinesische Name (Pinyin) verwendet, sind zusätzlich die dort angegebene Art und das Pflanzenteil aufgeführt.

Art	Pinyin	Pflanzenteil	AA+[120]	AA-I	AA-II	Referenz
Aristolochia fangchi	Guangfangji	Wurzel	7,06	4,28	1,2	(Yuan et al., 2007)
Aristolochia fangchi	Guangfangji	Wurzel	7,27	4,65	0,96	(Yuan et al., 2008)
Aristolochia fangchi	Guangfangji	Wurzel	0,78–4,77	0,64–4,23	0,06–0,40	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia fangchi		Wurzel	2,9			(Vanhaelen et al., 1994)
Aristolochia fangchi				1,03–2,22	0,04–0,22	(Hashimoto et al., 1999)
Aristolochia debilis	Qingmuxiang	Wurzel	4,72	2,61	0,88	(Yuan et al., 2007)
Aristolochia debilis	Qingmuxiang	Wurzel	4,55	1,5	0,43	(Yuan et al., 2008)
Aristolochia debilis	Qingmuxiang	Wurzel	1,43–6,40	1,19–4,71	0,24–1,69	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia debilis		Wurzel[121]		0,79–1,08	0,08–0,18	(Hashimoto et al., 1999)
Aristolochia debilis				0,9–2,0		(Jiang et al., 2004)
Aristolochia debilis	Tianxianteng	Kraut	0,13–0,51	0,10–0,41	0,02–0,10	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia contorta	Madauling	Frucht	4,89	1,54	0,35	(Yuan et al., 2007)
Aristolochia contorta	Madauling	Frucht	5,31	1,62	0,29	(Yuan et al., 2008)
Aristolochia contorta	Madauling	Frucht	1,83–5,45	0,69–1,77	0,02–0,18	(Zhang et al., 2006)

[120] Zhang (2006): AA-I, AA-II, AA-Va, AA-IVa, 9-OH AA-I, Aristolactam (AL) I (AL-I), AL-II
Yuan (2007): AA-I, AA-II, AA-IIIa, AA-IVa, 7-OH AA-I, AL-II, AL-IIIa, AL-IVa, Aristolsäure I
Yuan (2008): AA-I, AA-II, AA-IIIa, AA-IVa, 7-OH AA-I, AL-I, AL-II, AL-IIIa, AL-IVa, AL-AII, Aristolsäure I
HagerROM (2006): AA-I, AA-II, AA-III, AA-IIIa, AA-IV, AA-IVa oder nicht benannt
Hu (2004): keine Angaben

[121] (EMEA, 2000): Sei-mokkou ist die Wurzel von *Aristolochia debilis.*

Fortsetzung Tabelle 11.2: Mengenangaben (in mg/g) für AA und Derivate insgesamt (AA+) bzw. AA-I und AA-II in verschiedenen *Aristolochia*-Arten und Produkten. Wurde in den Publikationen der chinesische Name (Pinyin) verwendet, sind zusätzlich die dort angegebene Art und das Pflanzenteil aufgeführt.

Art	Pinyin	Pflanzenteil	AA+	AA-I	AA-II	Referenz
Aristolochia contorta	Tianxianteng	Kraut	2,25	0,17	0,05	(Yuan et al., 2007)
Aristolochia contorta	Tianxianteng	Kraut	2,07	0,13	0,034	(Yuan et al., 2008)
Aristolochia contorta	Tianxianteng	Kraut	0,36–1,83	0,03–0,26	0–0,11	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia contorta	Beimadouling-gen	Wurzel	5,44–7,36	2,79–5,48	1,06–1,86	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia manshuriensis	Guanmutong	Stängel	5,18–5,67	3,38–3,49	0,83–1,00	(Yuan et al., 2007)
Aristolochia manshuriensis	Guanmutong	Stängel	5,67	3,25	1,04	(Yuan et al., 2008)
Aristolochia manshuriensis	Guanmutong	Stängel	2,47–12,05	1,88–9,72	0,26–1,88	(Zhang et al., 2006)
Aristolochia manshuriensis				1,69–8,82	0,10–0,14	(Hashimoto et al., 1999)
Aristolochia manshuriensis		Kraut	4,5–10,6			(Hu et al., 2004)
Aristolochia clematitis		Wurzel	7			(HagerROM, 2006)
Aristolochia clematitis		Samen	4,3			(HagerROM, 2006)
Aristolochia clematitis		Blätter	0,3			(HagerROM, 2006)
Aristolochia clematitis		Kraut	0,3 - 3	2	1	(HagerROM, 2006)
Aristolochia serpentaria				1,3	0,1	(Schaneberg et al., 2002)
Aristolochia macrophylla				3,9	6,6	(Schaneberg et al., 2002)

11.2.8.1.2 Internationale Bewertungen

Auf europäischer Ebene hat die EMEA (European Medicines Agency) 2000 ein Positionspapier veröffentlicht, in dem geschlussfolgert wird, dass *Aristolochia*-Arten AA enthalten, die in niedrigen Konzentrationen schwere Nierenschäden bei Menschen hervorrufen. *In vitro* sind AA sehr mutagen und sowohl in Tierversuchen mit Ratten und Mäusen als auch bei Menschen stark karzinogen. Exposition mit *Aristolochia* spp. über pflanzliche Produkte hat bei vielen Menschen zu Nierenversagen geführt, bei einigen sogar mit tödlichem Ausgang. Bei manchen Exponierten hat sich später ein Nierentumor gebildet, was auf die Aufnahme von AA zurückgeführt wird. Die EMEA empfahl daher Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung vor Exposition mit AA (EMEA, 2000).

Die TGA (Therapeutic Goods Administration) verbot 2001 alle *Aristolochia* spp. für therapeutische Artikel in Australien (TGA, 2001).

11.2.8.2 Sonstige Anwendungen

11.2.8.2.1 Nationale Bewertungen

AA und ihre Salze sowie *Aristolochia* spp. und ihre Zubereitungen dürfen nach der KosmetikV (Anlage 1, Teil A) bei dem Herstellen oder Behandeln von kosmetischen Mitteln nicht verwendet werden.

11.2.8.2.2 Internationale Bewertungen

AA und ihre Salze sowie *Aristolochia* spp. und ihre Zubereitungen wurden im März 2000 in Anhang II RL 76/768/EWG (neu VO [EG] Nr. 1223/2009, Liste der Stoffe, die in kosmetischen Mitteln verboten sind) aufgenommen.

Die FDA (Food and Drug Administration) warnte 2001 die Verbraucher vor pflanzlichen Produkten, die AA enthalten (FDA, 2001).

Die IARC (International Agency for Research on Cancer) hat 2002 sowohl *Aristolochia* spp. als auch AA bewertet und kam zu dem Ergebnis, dass pflanzliche (Heil-)Mittel, welche *Aris tolochia* spp. enthalten, karzinogen für Menschen sind. Die Karzinogenität von natürlich vorkommenden Mischungen von AA gilt für Menschen als wahrscheinlich (IARC/WHO, 2002).

Basierend auf der Einstufung der IARC, nominierte das NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) AA für die Aufnahme in den „Report on Carcinogens“ (Report on Carcinogens, 12. Auflage, Nominations to be Reviewed in 2004–2005, 2004). Daraufhin wurde im September 2008 das „Background Document for Aristolochic Acids“ veröffentlicht (National Toxicology Program, 2008).

11.2.9 Expositionsdaten und –abschätzung

Die Pflanze wird nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

11.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

AA werden als die wesentlichen, für die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften verantwortlichen Inhaltsstoffe angesehen, wobei überwiegend AA-I für die nephrotoxi-

schen und karzinogenen Wirkungen ursächlich ist (Balachandran et al., 2005; HagerROM, 2006; Schmeiser et al., 2009; Stiborova et al., 2009).

11.2.10.1 Humane Daten

11.2.10.1.1 Kinetik

AA-II wird gastrointestinal aufgenommen, im Körper verteilt und v.a. in Galle (14–30 %), aber auch Harn (ca. 15 %), Muttermilch (2,5–5 %), Liquor cerebrospinalis (0,5 µg/ml) und Speichel (1 %) nachgewiesen (Schulz et al., 1971). Die Ergebnisse von Schulz et al. (1971) deuten außerdem auf eine Kumulation im Körper hin. Während AA-I sowohl durch oxidative als auch reduzierende Prozesse metabolisiert wird, ist für AA-II nur die Verstoffwechslung über reduzierende Prozesse bekannt. In Menschen sind bisher Aristolactam I und Aristolactam II als Metabolite der AA detektiert worden. Durch die enzymatische Reduktion der AA entstehen reaktive Metabolite (Aristolactamnitreniumionen), die mit den Purinbasen der DNA Addukte bilden. Diese Addukte wurden sowohl *in vitro* und in Tierversuchen als auch im Gewebe von Menschen (v.a. in den Nieren, aber auch Harnwegen, Leber, Pankreas, Lymphknoten und andere) detektiert (Krumbiegel et al., 1987; Nortier et al., 2003; HagerROM, 2006; National Toxicology Program, 2008). Addukte der AA-I mit Adenosin (7-[Deoxyadenosin-N^6-yl]-aristolactam I) sind besonders persistent und scheinen hauptsächlich für die mutagenen und karzinogenen Wirkungen der AA verantwortlich zu sein (National Toxicology Program, 2008). Selbst über sieben Jahre nach dem Absetzen der AA-haltigen Kapseln ist dieses Hauptaddukt im Nierengewebe nachweisbar (Nortier et al., 2000). Polymorphismen, Rauchen und Umweltchemikalien können das Expressionslevel und die Aktivität der Enzyme[122], die an der Bioaktivierung der AA beteiligt sind, beeinflussen und so unterschiedliche Empfindlichkeiten bezüglich der toxischen Wirkungen von AA erklären (Grollman et al., 2007; Stiborova et al., 2008). Metabolite der Phase II der Biotransformation sind *N*- und *O*-Glukuronide, *O*-Azetat und *O*-Sulfatester, die mit Urin und Fäzes ausgeschieden werden (Stiborova et al., 2008). Aristolactam I, welches sowohl Inhaltsstoff der *Aristolochia*-Arten als auch Metabolit des AA-Stoffwechsels ist, kann durch Oxidation metabolisch aktiviert werden und ebenfalls DNA-Addukte bilden.

11.2.10.1.2 Akute Aufnahme

Höhere *Aristolochia*-Mengen sollen zu Erbrechen, Spasmen, Tachykardie, schweren Nierenschäden, Blutdruckabfall und Krämpfen führen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein (Wink et al., 2008). Anhand von Fallbeschreibungen kann man davon ausgehen, dass Abkochungen von Mutong, was wahrscheinlich Guanmutong und damit *Aristolochia manshuriensis* ist, ab 25 g akut toxisch (akute Nierenfunktionsstörung) sind. Während eine Frau, die einen Sud von 175 g Mutong getrunken hatte, das akute Nierenversagen überlebte, hatte es für vier andere Personen, die jeweils einen Sud von 50 g, 60 g, 70 g und 120 g tranken, tödliche Folgen (But und Ma, 1999). Eine Dosis, bei der keine akuten toxischen Wirkungen auftreten, ist aber nicht bekannt.

Die orale Gabe von 0,9–1,35 mg AA-II über 3–5 Tage hat keine Nebenwirkungen (Schulz et al., 1971).

[122] NQO1, CYP1A1, CYP1A2, CPR, COX-1

11.2.10.1.3 Längerfristige Aufnahme

Erkannt und untersucht wurde die nephrotoxische Wirkung von *Aristolochia* bei Menschen durch die Verwechslung traditioneller chinesischer Heilkräuter, die für die Behandlung belgischer Patienten zwischen 1990 und 1992 verwendet wurde (Nortier et al., 2000).

11.2.10.1.3.1 Nephropathie

Die Aufnahme von kleinen *Aristolochia*-Mengen über einen längeren Zeitraum (durchschnittlich 13 Monate) führt zur „Aristolochiasäure-Nephropathie" (AAN). Es handelt sich dabei um eine rasch fortschreitende interstitielle Nephritis und renale Fibrose, die etwa 3–85 Monate nach Einnahmestopp der *Aristolochia*-haltigen Produkte zu Nierenversagen im Endstadium führt (Nortier et al., 2000). Gekennzeichnet ist diese Nierenerkrankung durch eine frühe und schwere Anämie und eine leichte Proteinurie (Cosyns, 2003). Die pathophysiologischen Mechanismen der AAN sind noch weitgehend unbekannt. Zu Beginn ist die Erkrankung symptomarm und wurde in der Regel durch Routineuntersuchungen diagnostiziert. Es sind aber auch einige Fälle beschrieben, bei denen das Fanconi-Syndrom[123] auftrat oder es durch tubuläre Nekrose zum akuten Nierenversagen kam (Debelle et al., 2008).

Etwa 3–5 % der Patienten, die in Belgien die *Aristolochia*-haltigen Kapsel erhielten, erkrankten an der AAN, d.h., 95–97 % der behandelten Personen erkrankten nicht. Diese unterschiedlichen Auswirkungen innerhalb der Gruppe sind möglicherweise auf die verschiedenen Gehalte an AA in den sogenannten „*Stephania-tetrananda*"-Chargen, die Compliance und eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber den toxischen Stoffen zurückzuführen (Cosyns, 2003). Von zwölf Chargen Kräuterpulver, die in Belgien zwischen 1990 und 1992 als *Stephania tetrandra* vertrieben wurden, enthielten nur zwei Proben das für diese Pflanze charakteristische Tetrandrin und nur in einer Probe wurden keine AA gefunden. Die anderen elf Proben enthielten AA in Konzentrationen bis zu 1,56 mg/g. Im Mittel wurden 0,65 ± 0,56 mg AA je g des Pulvers gemessen (Vanhaelen et al., 1994). Wie sich später herausstellte, wurde *Stephania tetrandra* (Hanfangji) mit *Aristolochia fangchi* (Guangfangji) verwechselt. Die Kapseln enthielten 100–200 mg *Aristolochia fangchi* und wurden 3-mal täglich über einen Zeitraum von 5–20 Monaten eingenommen (Vanherweghem et al., 1993). Die Frauen haben so maximal 0,025 mg AA je kg Körpergewicht und Tag aufgenommen (Cosyns, 2003). In einem anderen Fall entwickelte eine Frau nach einer sechsmonatigen Einnahme von AA-haltigen Pillen (0,6 mg AA/d ≙ 110 mg kumulative Dosis an AA) eine schwere Anämie und ein subakutes Nierenversagen. Aufgrund der rasch fortschreitenden Nephropathie mussten der Frau beide Nieren entfernt werden (Gillerot et al., 2001).

Neben den 128 belgischen AAN-Patienten sind auch in einigen anderen europäischen Ländern AAN-Fälle gemeldet worden. In Asien (v.a. China, Japan und Indien) wurden bis 2008 156 Fälle dokumentiert, wobei durch die hohe Verbreitung und Akzeptanz traditioneller Heilkräuter, zu denen *Aristolochia* zählt, von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird (Debelle et al., 2008). Unter Berücksichtigung, dass auch die BEN („Balkan Endemic Nephropathy") hauptsächlich durch AA verursacht wird, sind wenigstens 25.000 Menschen betroffen (Debelle et al., 2008).

[123] Das Fanconi-Syndrom ist bedingt durch einen Defekt des proximalen Tubulus. Charakteristische Symptome sind u.a. Glukosurie, Hyperkalziurien und Proteinurie (Kirschstein, 1998).

11.2.10.1.3.2 Karzinombildung

Außerdem können sich durch die längere Aufnahme kleiner *Aristolochia*-Mengen urotheliale Karzinome in den oberen Harnwegen bilden (IARC/WHO, 2002; Debelle et al., 2008). In der Regel geht der Tumorentstehung eine AAN voraus. Es gibt auch wenigstens einen Fall, bei dem sich ein urotheliales Karzinom durch Einnahme von *Aristolochia*-haltigen Präparaten ohne vorangegangene Nephrose entwickelt hat (Nortier et al., 2003).

Nicht nur das Fortschreiten der AAN, sondern auch das Risiko, später ein Karzinom zu entwickeln, ist deutlich mit der Dauer der Aufnahme und der kumulativen *Aristolochia*-Dosis assoziiert (Nortier et al., 2000; Martinez et al., 2002). Patienten mit AAN im Endstadium haben ein besonders hohes Risiko (40–45 %), urotheliale Tumoren in den oberen Harnwegen zu entwickeln (Debelle et al., 2008). Aufgrund des karzinogenen Potentials von AA entschloss man sich, 39 Patienten mit AAN im Endstadium Nieren und Ureter prophylaktisch zu entfernen. In 18 Fällen waren bereits urotheliale Karzinome vorhanden (Prävalenz von 46 %), in weiteren 19 Fällen war eine leichte bis moderate Dysplasie zu erkennen und in zwei Fällen war das Urothel normal. In allen 39 Proben wurden DNA-Addukte der AA-Metabolite nachgewiesen. Die Adduktmenge von 7-(Deoxyadenosin-N^6-yl)-aristolactam I war in allen Proben vergleichbar und korrelierte nicht mit kanzerösen Veränderungen. Als wesentlicher Risikofaktor für die Ausbildung von Karzinomen wurde die kumulative Dosis von *Aristolochia fangchi* identifiziert. Die Aufnahme von mehr als insgesamt 200 g war mit einem signifikant höheren Risiko für die Tumorentstehung verbunden (Nortier et al., 2000). Im Fall der Patientin, die ohne AAN ein Nierenkarzinom entwickelte, lag die kumulative Dosis bei 189 g (Nortier et al., 2003). Basierend auf den Angaben von Vanhaelen et al. (1994) entsprechen 200 g *Aristolochia fangchi* einer durchschnittlichen kumulativen Dosis von 130 mg und einer maximalen kumulativen Menge von 312 mg AA.

11.2.10.1.4 Daten zur Genotoxizität

Eine besonders häufige und typische Mutation, die durch DNA-Addukte mit AA-metaboliten entsteht, ist die A:T→T:A-Transversion im p53-Tumorsuppressorgen. Diese Mutation tritt zu etwa 78 % bei AA-assoziierten humanenTumoren auf, aber nur zu 5 % bei Tumoren, die auf andere Ursachen zurückzuführen sind (Grollman et al., 2007; National Toxicology Program, 2008).

11.2.10.2 Tierexperimentelle Daten

In Tierversuchen induzieren AA in Mäusen, Ratten und Kaninchen Tumoren in verschiedenen Geweben, u.a. in Magen, Nieren, Lungen (National Toxicology Program, 2008). Tierversuche zeigen außerdem, dass Extrakte verschiedener *Aristolochia*-Arten (*Aristolochia manshuriensis*, *Aristolochia clematitis*, *Aristolochia contorta*) Tumoren u.a. in den Nieren induzieren (National Toxicology Program, 2008).

11.2.10.3 *In-vitro*-Daten

Im Ames-Test sind sowohl AA und Aristolsäure als auch Aristolactam I und Aristolactam II (nach metabolischer Aktivierung) mutagen. AA induziert dosisabhängig Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustausche (HagerROM, 2006).

11.2.11 Risikocharakterisierung

Aufgrund ähnlicher chinesischer oder japanischer Bezeichnungen kam es in der Vergangenheit immer wieder zu Verwechslungen mit anderen Pflanzen (Tanaka et al., 2001; TGA, 2001; National Toxicology Program, 2008). Hierzu zählen u.a. *Akebia* spp., *Asarum* spp., *Clematis* spp., *Cocculus* spp. und *Stephania* spp.

Bei der Entstehung der endemischen Nephropathie in den Balkanländern Bosnien, Bulgarien, Kroatien, Rumänien und Serbien (BEN) spielt die alimentäre Aufnahme von AA durch Verunreinigung des Getreides mit den Samen der *Aristolochia clematitis*, welche in dieser Region ein nicht seltenes Ackerunkraut ist, eine wesentliche Rolle (Grollman et al., 2007).

Frauen scheinen ein höheres Risiko für durch AA induzierte urotheliale Tumoren zu haben (Yang et al., 2009).

Es gibt keinen Hinweis auf eine traditionelle Nutzung als Lebensmittel. Toxische Wirkungen in Menschen wurden durch Verwechslungen mit anderen Pflanzen oder durch Kontamination von Lebensmitteln mit *Aristolochia* verursacht. *Aristolochia* sind bereits in geringen Dosen toxisch, ihre Wirkungen werden bestimmt durch die kumulative Dosis und die gesundheitlichen Folgen sind besonders schwerwiegend. Daher verbietet sich eine Verwendung als oder der Zusatz zu Lebensmitteln. Es kann kein Grenzwert für eine sichere Aufnahme als Lebensmittel abgeleitet werden.

11.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aufgrund der ausgeprägten nephrotoxischen sowie der mutagenen und kanzerogenen Wirkungen, die bereits in sehr geringen Mengen auftreten können, wird empfohlen, *Aristolochia* spp. in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

11.4 Referenzen

Balachandran P, Wei F, Lin RC, Khan IA, Pasco DS (2005). Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: toxicity in cultured renal epithelial cells. Kidney Int. 67: 1797–1805.

BfArM (2000). BfArM warnt vor *Aristolochia* in Zubereitungen aus chinesischen Heilkräutern. http://www.bfarm.de/cln_029/nn_421158/sid_1A23812D7F5921942CA0B7F1D7DBDD76/DE/BfArM/Presse/mitteil2000/pm01-2000.html__nnn=true (Stand: 13.10.2009).

BGA (1981). Zum Zulassungswiderruf Aristolochiasäure-haltiger Fertigarzneimittel. Pharm Ztg. 126: 1373–1374.

But PP, Ma SC (1999). Chinese-herb nephropathy. Lancet. 354: 1731–1732.

Chemicalbook. http://www.chemicalbook.com (Stand: 29.07.2009)

Cosyns JP (2003). Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf. 26: 33–48.

Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL (2008). Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. Kidney Int. 74: 158–169.

Dharmananda S (2001). Are *Aristolochia* plants dangerous?
http://www.itmonline.org/arts/aristolochia.htm (Stand: 13.10.2009).

EMEA (2000). Position paper on the risks associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/002300en.pdf (Stand: 13.10.2009).

FDA (2001). Aristolochic Acid: FDA warns consumers to discontinue use of botanical products that contain aristolochic acid.
http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/Alerts/ucm096388.htm (Stand:13.10.2009).

Gillerot G, Jadoul M, Arlt VM, Van Ypersele DS, Schmeiser HH, But PP, Bieler CA, Cosyns JP (2001). Aristolochic acid nephropathy in a Chinese patient: time to abandon the term „Chinese herbs nephropathy“? Am J Kidney Dis. 38: E26.

Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, Suzuki N, Fernandes A, Rosenquist T, Medverec Z, Jakovina K, Brdar B, Slade N, Turesky RJ, Goodenough AK, Rieger R, Vukelic M, Jelakovic B (2007). Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA. 104: 12129–12134.

HagerROM (2006).

Hashimoto K, Higuchi M, Makino B, Sakakibara I, Kubo M, Komatsu Y, Maruno M, Okada M (1999). Quantitative analysis of aristolochic acids, toxic compounds, contained in some medicinal plants. J Ethnopharmacol. 64: 185–189.

Hu SL, Zhang HQ, Chan K, Mei QX (2004). Studies on the toxicity of *Aristolochia manshuriensis* (Guanmuton). Toxicology. 198: 195–201.

IARC/WHO (2002). *Aristolochia* species and Aristolochic acids. IARC Press 82.
http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/mono82-6B.pdf (Stand: 13.10.2009).

Jiang X, Wang ZM, You LS, Dai LP, Ding GZ (2004). [Determination of aristolochic acid A in Radix Aristolociae and Herba Asari by RP-HPLC]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 29: 408–410.

Kirschstein M (1998). Fanconi-Syndrom. Monatsschrift Kinderheilkunde. 146: 59–64.

Krumbiegel G, Hallensleben J, Mennicke WH, Rittmann N, Roth HJ (1987). Studies on the metabolism of aristolochic acids I and II. Xenobiotica. 17: 981–991.

Martinez MC, Nortier J, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL (2002). Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. Nephrol Dial Transplant. 17: 408–412.

Mix DB, Guinaudeau H, Shamma M (1982). The aristolochic acids and aristolactams. J Nat Prod. 45: 657–666.

National Toxicology Program (9.2008). Report in carcinogens, background document for aristolochic acids.
http://ntp.niehs.nih.gov/files/Aristolochic_Acids_(FINAL-02Sep08)_Redo2 %5B3 %5D.pdf (Stand: 13.10.2009).

Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, Depierreux MF, De Pauw L, Abramowicz D, Vereerstraeten P, Vanherweghem JL (2000). Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N Engl J Med. 342: 1686–1692.

Nortier JL, Schmeiser HH, Muniz Martinez MC, Arlt VM, Vervaet C, Garbar CH, Daelemans P, Vanherweghem JL (2003). Invasive urothelial carcinoma after exposure to Chinese herbal medicine containing aristolochic acid may occur without severe renal failure. Nephrol Dial Transplant. 18: 426–428.

Report on Carcinogens, 12. Auflage, Nominations to be Reviewed in 2004–2005 (2004). http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/Meetings/2004/RoC12NomTbl.pdf (Stand: 13.10.2009).

RÖMPP Online (2009). www.roempp.com (Stand: 13.10.2009).
Schaneberg BT, Applequist WL, Khan IA (2002). Determination of aristolochic acid I and II in North American species of *Asarum* and *Aristolochia*. Pharmazie. 57: 686–689.

Schmeiser HH, Stiborova M, Arlt VM (2009). Chemical and molecular basis of the carcinogenicity of *Aristolochia* plants. Curr Opin Drug Discov Devel. 12: 141–148.

Schulz M, Weist F, Gemahlich M (1971). [Thin-layer chromatographic determination of aristolochic acid in various body fluids]. Arzneimittelforschung. 21: 934–936.

Stiborova M, Frei E, Arlt VM, Schmeiser HH (2008). Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy. Mutat Res. 658: 55–67.

Stiborova M, Frei E, Arlt VM, Schmeiser HH (2009). The role of biotransformation enzymes in the development of renal injury and urothelial cancer caused by aristolochic acid: urgent questions and difficult answers. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 153: 5–11.

Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T (2001). Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan: are there any differences from Belgium? Intern Med. 40: 296–300.

TGA (2001). *Aristolochia* fact sheet. http://www.tga.gov.au/docs/html/aristol.htm(Stand: 13.20.2009).

Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R, But P, Vanherweghem JL (1994). Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. Lancet. 343: 174.

Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, . (1993). Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet. 341: 387–391.

Wink M, van Wyk B-E, Wink C (2008). Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. WVG, Stuttgart

Wissenschaftliche VerlagsgesellschaftYang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC (2009). Increased mortality risk for cancers of the kidney and other urinary organs among Chinese herbalists. J Epidemiol. 19: 17–23.

Yuan J, Liu Q, Wei G, Tang F, Ding L, Yao S (2007). Characterization and determination of six aristolochic acids and three aristololactams in medicinal plants and their preparations by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection/electrospray ionization mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 21: 2332–2342.

Yuan J, Liu Q, Zhu W, Ding L, Tang F, Yao S (2008). Simultaneous analysis of six aristolochic acids and five aristolactams in herbal plants and their preparations by high-performance liquid chromatography-diode array detection-fluorescence detection. J Chromatogr A. 1182: 85–92.

Zhang C, Wang X, Shang M, Yu J, Xu Y, Li Z, Lei L, Li X, Cai S, Namba T (2006). Simultaneous determination of five aristolochic acids and two aristololactams in *Aristolochia* plants by high-performance liquid chromatography. Biomed Chromatogr. 20: 309–318.

12 *Aconitum* spp. (Eisenhut-Arten)

12.1 Ergebnis

Aconitum L. gilt als die giftigste Pflanzengattung in Europa. Die Pflanzen wurden traditionell als Gift verwendet. Bereits kleinste Mengen können zu Vergiftungen mit schwerwiegenden neuronalen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Folgen, bis hin zum Tod, führen. Die Behandlung kann nur symptomatisch erfolgen, da bisher kein Gegenmittel bekannt ist. Die Risikobewertung von *Aconitum* spp. und ihren Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A der EFSA-Leitlinie ergibt Sicherheitsbedenken. Dementsprechend wird eine Aufnahme in Liste A des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 empfohlen.

12.2 Stellungnahme

12.2.1 Identität der Pflanze (HagerROM, 2006)

- Familie: *Ranunculaceae* (Hahnenfussgewächse)
- Unterfamilie: *Helleboroideae*
- Tribus: *Delphinieae* (*Caltheae*)
- Gattung: *Aconitum* L. mit etwa 300 Arten
- Arten: z.B. *Aconitum napellus* L. (mit diversen Unterarten), *Aconitum anthora*, *Aconitum carmichaelii*, *Aconitum ferox*, *Aconitum vulparia*
- gebräuchliche Bezeichnungen: Eisenhut (blauer Eisenhut, gelber Eisenhut, Carmichaels), Apolloniakraut, Blaue Pantoffeln, Blaumützen, Der lieben Frau Lederschuh, Eliaswagen, Fischerkappe, Fuchswurz, Gifthut, Giftkraut, Giftheil, Hundstod, Kutschenblume, Mönchshut, Mönchskappe, Pferdlein, Reiterkappe, Sturmhut, Teufelswurz, Tübeli, Venuswagen, Wolfskraut, Wolfswurz, Würgling, Ziegentod
  engl.: friar's cap, helmet flower, monkshood, priest's pintle, wolfsbane
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: ganze Pflanze
- geographische Herkunft: nördliche Hemisphäre
- Anbau- und Erntebedingungen: Wildvorkommen, Werksanbau

12.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

12.2.3 Chemische Zusammensetzung

Alle Arten enthalten Diterpenalkaloide, welche für die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften der Gattung verantwortlich sind. Diese kann man nach ihrer Struktur einteilen (Tabelle 12.1). Nor-Diterpenalkaloide bestehen aus 19 C-Atomen im Grundkörper, sie liegen in der Regel als Mono- oder Diester vor und weisen meist mehr als fünf Sauerstoffatome im Molekül auf. Es sind etwa 250 dieser Alkaloide bekannt. Echte Diterpenalkaloide enthalten 20 C-Atome im Grundkörper, sie sind in der Regel unverestert, besitzen 2–3 Sauerstoffatome im Molekül (HagerROM, 2006; Bisset, 1981).

Die Zusammensetzung der Diterpenalkaloide variiert zwischen den Arten. Beispielsweise ist Atisin (Anthorin) das Hauptalkaloid von *Aconitum anthora* L., Lycaconitin und Lycoctonin sind die Hauptalkaloide in *Aconitum vulparia*, Pseudoaconitin, Indaconitin, Bikhaconitin und Chasmaconitin sind die Hauptalkaloide von *Aconitum ferox* WALL. Ex SERINGE und Aconitin (und zum Teil auch Mesaconitin) dominiert in *Aconitum napellus* (HagerROM, 2006).

Die *Aconitum*-Alkaloide sind in allen Pflanzenteilen nachweisbar, besonders hohe Gehalte finden sich in den Knollen (etwa 0,28–2 %) (HagerROM, 2006). Die Konzentration in den Pflanzenteilen variiert in Abhängigkeit von der Vegetationsphase der Pflanze. Diese Veränderungen scheinen aber nicht in allen Arten gleichartig zu sein (Bisset, 1981). Bei *Aconitum napellus* wurde der Alkaloidgehalt in Abhängigkeit von der Entwicklungsphase der Pflanze untersucht. Die Konzentration nimmt in der Tochterknolle kontinuierlich zu (von anfangs 0,4 % auf 1,1 %). Treiben die Knollen selber aus, nimmt der Gehalt von 0,5 % zur Blütezeit bis hin zur absterbenden Knolle auf 0,1 % ab (HagerROM, 2006).

Begleitsubstanzen sind u.a. Isochinolinalkaloide vom Aporphin-Typ (Magnoflorin) und vom Benzylisochinolin-Typ (Higenamin) sowie Katecholamine (Noradrenalin, Dopamin u.a.).

12.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

12.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanze und pflanzlichen Zubereitungen

Für die Verwendung als Arzneimittel in einigen Ländern sind Prozesse beschrieben, die das toxische Potential reduzieren. Diese Behandlungen umfassen im Wesentlichen eine wässrige Behandlung und eventuell eine Wärmebehandlung mit einer abschließenden Trocknung. Diese Prozesse bewirken eine Abnahme des Gesamtalkaloidgehaltes durch Extraktion, die Hydrolyse der Diesteralkaloide zu den weniger toxischen Monoesteralkaloiden und Alkaminen, die Zunahme des Lipoalkaloidgehaltes und die Bildung von Pyrodelphinin-Typ-Alkaloiden (HagerROM, 2006; Ameri, 1998; Maier, 2004).

Tabelle 12.1: Einteilung von *Aconitum*-Alkaloiden mit ausgewählten Beispielen und CAS-Nummern in Klammern

Grundstruktur	Typ	Alkamin	Ester des Alkamins
Nor-Diterpenalkaloide	Aconitin-Typ	Aconin (509-20-6)	Aconitin (302-27-2)
			Benzoylaconin (466-24-0)
			N-Desethylaconitin (3327-35-3)
		Aconosin (38839-95-1)	
		Hypaconin	Hypaconitin (6900-87-4)
			Benzoylhypaconin (63238-66-4)
		Mesaconin	Mesaconitin (2752-64-9)
			Benzoylmesaconin (63238-67-5)
			Hokbusin A (86500-43-8)
		Neolin (466-26-2)	Neopellin
			14-Acetylneolin
		Karakolin (39089-30-0)	
		Senbusin A	
		Senbusin B	
		Senbusin C	
		Talatisamin (20501-56-8)	14-Acetyltalatisamin
		Isotalatisidin	
	Lycoctonin-Typ	Lycoctonin (26000-17-9)	Lycaconitin (25867-19-0)
			Methyllycaconitin (21019-30-7)
			Anthranoyllycoctonin (22413-78-1)
		18-Methylgadesin	
Echte Diterpenalkaloide	Atisin-Typ (Hetisin-Typ)	Atisin (466-43-3)	
		Paniculatin (1400-72-2)	
		Ignavin (1357-76-2)	
		Cardiopetamin	
	Veatchin-Typ (Delnudin-Typ)	Napellin (5008-52-6)	
		Songorin (509-24-0)	
		Songoramin	

12.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

12.2.7 Andere Verwendungszwecke

Aconitum wird in Ländern wie Indien und China weiterhin als Heilpflanze eingesetzt. Wegen der geringen therapeutischen Breite können Intoxikationen bereits bei therapeutischen Dosen auftreten. Aufgrund der toxischen Wirkung findet *Aconitum* in Deutschland nur noch in homöopathischen Arzneimitteln Verwendung. Volkstümlich wird *Aconitum* zur Schmerzstillung bei Neuralgien (bes. Trigeminusneuralgie und Interkostalneuralgie), bei Myalgien, Muskel- und Gelenkrheumatismus, Entzündung seröser Häute, Migräne und in Kombination mit Zubereitung aus *Colchici semen* bei Gicht angewendet. Es sind noch weitere medizinische Anwendungsgebiete beschrieben (HagerROM, 2006; Bisset, 1981). Hinweise für eine Verwendung als Lebensmittel gibt es nicht. Historisch wurde *Aconitum* als Giftpflanze verwendet.

12.2.8 Bewertungen durch andere Gremien

Die Kommission E des Bundesgesundheitsamtes hat 1987 *Aconitum napellus* (Aconiti tuber und Aconiti herba) als pflanzliches Arzneimittel bewertet. Von den vielfältigen genannten Anwendungsgebieten ist die Wirksamkeit meistens nicht belegt. Nur für die Wirksamkeit bei neuralgischen Beschwerden gibt es Hinweise. Allerdings können wegen der geringen therapeutischen Breite bereits in therapeutischen Dosen Intoxikationen auftreten. Dazu zählen Parästhesien, Erbrechen, Schwindel, Muskelkrämpfe, Hypothermie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen und zentrale Atemlähmung. Daher ist die therapeutische Verwendung von *Aconitum napellus* nicht zu vertreten (Kommission E, 1987).

Arten der Gattung *Aconitum*, deren Pflanzenteile und Zubereitungen daraus sowie *Aconitum*-Alkaloide und deren Derivate sind in Deutschland verschreibungspflichtig (AMVV, Anlage 1). Ausgenommen sind homöopathische Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach den Herstellungsvorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind.

In kosmetischen Mitteln sind *Aconitum napellus* L., seine Blätter, Wurzeln und Zubereitungen sowie Aconitin und seine Salze verboten (VO (EG) Nr. 1223/2009, Anhang II).

12.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Pflanze wird nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

12.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

12.2.10.1 Humane Daten

12.2.10.1.1 Kinetik

Die Diesteralkaloide werden gut durch die Haut, Schleimhaut und den Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Die Verteilung erfolgt rasch und die Blut-Hirn-Schranke wird passiert. Erste Wirkungen treten bereits wenige Minuten nach peroraler Aufnahme bzw. Resorption durch die Haut bzw. Schleimhaut ein. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren und den Darm. Die

Diesteralkaloide werden primär durch Esterasen zu den weniger wirksamen Alkaminen metabolisiert. Die ebenfalls in der Pflanze vorhandenen Katecholamine sind bei peroraler Applikation ohne Wirkung (HagerROM, 2006; Chan, 2009).

12.2.10.1.2 Akute Toxizität

Für die gesundheitliche Bewertung der Pflanze ist in erster Linie deren akute Toxizität von Bedeutung.

So treten erste Anzeichen einer Vergiftung mit *Aconitum* nach oraler Aufnahme geringer Mengen (Mengenangaben siehe unten) bereits nach wenigen Minuten auf und erreichen je nach Zufuhrmenge unterschiedliche Ausprägungen. Es treten Parästhesien im Mund sowie an den Fingern und Zehen auf, die sich über die ganze Körperoberfläche ausbreiten und in ein Gefühl des Pelzigseins und der Empfindungslosigkeit der Haut übergehen. Die Körpertemperatur sinkt unter Schweißausbrüchen. Es kommt zu Übelkeit, übermäßiger Salivation, qualvollem Erbrechen, Durchfällen und Harnabgang. Die Atmung wird langsamer, schwächer und unregelmäßiger. Neben Herzrhythmusstörungen kommt es zur Bradykardie und Hypotonie. Sehstörungen, die sich in Gelb-Grün-Sehen äußern, und Ohrensausen treten auf. Anfängliche Miosis geht in Mydriasis über. Auffallend sind die starken Schmerzen. Der Tod tritt bei vollem Bewusstsein meist innerhalb von 6 h durch Herzversagen oder Atemlähmung ein. Nach Überstehen einer Vergiftung bleiben keine Spätfolgen bestehen (HagerROM, 2006).

Die meisten publizierten Vergiftungen mit *Aconitum* stammen aus asiatischen Ländern, in denen die Pflanze noch medizinisch genutzt wird. Von 652 Vergiftungsfällen in China zwischen 1958–1988 waren 23 letal, wobei von einer Dunkelziffer ausgegangen werden kann (Chan, 1994). In westlichen Ländern sind Vergiftungen seltener und hauptsächlich auf eine versehentliche Aufnahme (Verwechslung, Unfälle) zurückzuführen (Chan, 2009). In Australien wurde zwei Männern wegen unfallbedingter Nackenschmerzen ein Kräutertee gegeben, welcher *Aconitum kusnezoffi* enthielt. Beide erlitten schwere Vergiftungen und einer verstarb daran (Fatovich, 1992). In Deutschland verstarb ein fast 2-jähriges Mädchen an einer *Aconitum*-Vergiftung, nachdem es unbeaufsichtigt im Garten mit der Pflanze gespielt hatte. Bei der toxikologischen Untersuchung wurde in Darm, Blut, Leber, Niere, Gehirn und Urin Aconitin nachgewiesen (Feldkamp et al., 1991). Zwischen 1998 und 2004 wurden in Deutschland 86 Vergiftungsfälle von Kindern mit *Aconitum* gemeldet, zehn davon mit mittleren bis schwerwiegenden Folgen (Pietsch et al., 2008).

Im HagerROM (2006) sind ältere tödliche Vergiftungsfälle beschrieben: „Eine junge Frau grub im Dezember 1940 im verschneiten Garten versehentlich statt einer Meerrettichwurzel eine Knolle von *Aconitum napellus* aus und benutzte sie nach dem Zerreiben zum Würzen einer Mehlschwitze. Ihr 61-jähriger Vater, der reichlich von der damit zubereiteten Speise gegessen hatte, klagte etwa 1,5 h nach der Mahlzeit über Übelkeit und Erbrechen. Eine weitere halbe Stunde später verstarb er. 1946 kam es in Dresden durch eine Verunreinigung von Imperatoriae radix mit etwa 15 % Aconiti radix zur Vergiftung von zwei Frauen, Mutter und Tochter. Sie tranken je 1 Tasse Tee, bereitet aus der verunreinigten Droge. Nach 30 min traten Kribbeln der Lippen und Frösteln auf, die Symptome waren 30 min später verschwunden. Am nächsten Tag wurde erneut Tee bereitet und getrunken. Es kam zu den gleichen Symptomen, zusätzlich zu Gliederschwere, Übelkeit und Erbrechen. Die Tochter erholte sich rasch, die Mutter verstarb. Die vermutlich aufgenommene Menge, die den Tod der Frau verursachte, betrug etwa 0,3 g Aconiti tuber, etwa 1,5 mg Aconitin entsprechend (ca. 40 µg/kg KG). Ein 55-jähriger Mann nahm als Mittel gegen Blutandrang 50 ml eines essigsauren Auszuges aus Aconiti tuber ein (etwa 4 mg Aconitin entsprechend). Beobachtete Symptome waren Krämpfe, Erbrechen und Übelkeit. Der Tod erfolgte durch ‚Erlahmung des Kreislaufes mit akuter schwerer Dilatation des Herzens.'“

12.2.10.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Die toxische Wirkung der Pflanze bzw. der Pflanzenteile wird v.a. durch den Gesamtalkaloidgehalt bestimmt. Dementsprechend ist die Toxizität der Knolle höher als die der Blätter, welche einen geringeren Alkaloidgehalt aufweisen (Chan, 2009). Die Zusammensetzung und Konzentration der toxischen Inhaltsstoffe variieren in Abhängigkeit von der Art, dem Standort, der Wachstumsphase der Pflanze und der Verarbeitung (Chan, 2009). Daher können unterschiedliche Alkaloide in der Wirkung dominieren. Beispielsweise werden die toxischen Eigenschaften der unbehandelten Wurzelknolle des *Aconitum napellus* durch die Diesteralkaloide Aconitin, Mesaconitin und Hypaconitin bestimmt (HagerROM, 2006).

Unter den in der Pflanze enthaltenen Alkaloiden ist pharmakologisch die Wirkung von Aconitin bisher am besten untersucht. Aconitin erhöht die Permeabilität reizbarer Membranen für Natriumionen, verlängert den Natriumionen-Einstrom während des Aktionspotentials und verzögert die Repolarisation (HagerROM, 2006). Diese Wirkung resultiert aus der Bindung von Aconitin an spannungsabhängige Natriumkanäle von erregbaren Membranen, was deren Inaktivierung hemmt (Ameri, 1998; Chan, 2009). Aconitin ist also ein partieller Agonist dieser spannungsabhängigen Natriumkanäle. An Nervenzellen bewirkt die verlängerte Depolarisation Lähmungen (analgetischer Effekt), am Herzen wirkt Aconitin arrhythmogen (Maier, 2004). Durch die beschriebene Wirkung auf die spannungsabhängigen Natriumkanäle wirkt Aconitin zunächst erregend und später lähmend auf sensible und motorische Nervenendigungen sowie auf das zentrale Nervensystem. Neben diesem Mechanismus wird auch der Einfluss von Aconitin auf die Neurotransmitterfreisetzung (Acetylcholin und Noradrenalin) untersucht (Ameri, 1998; Fu et al., 2006).

Andere *Aconitum*-Alkaloide (z.B. Mesaconitin, Hypaconitin und Neopellin) haben qualitativ ähnliche Wirkungen. Die Toxizität von Mesaconitin ist vergleichbar mit Aconitin, Hypaconitin ist sogar stärker wirksam (Chan, 2009). Durch Deacetylierung der Alkaloide, z.B. durch die oben beschriebene Behandlung der Knolle, reduziert sich die Wirksamkeit um das 100-Fache. Die Alkamine (Aconin, Mesaconin, Hypaconin) sind kaum noch aktiv (HagerROM, 2006). Weitere Inhaltsstoffe der Pflanze beeinflussen die Wirkung von Aconitin. So reduziert Lappaconitin, welches im Vergleich zu Aconitin weniger toxisch ist, das Risiko für Aconitin-induzierte Herzrhythmusstörungen. Andere *Aconitum*-Alkaloide (6-Benzoylheteratisin, 1-Benzoylmapellin, 14-Benzoyltalatisamin) wirken eher hemmend auf die spannungsabhängigen Natriumkanäle (Chan, 2009).

Bei therapeutischer Anwendung als Homöopathikum liegt die Einzelhöchstdosis bei 0,2 mg Aconitin, die Tageshöchstdosis bei 0,5 mg Aconitin (Kommission D, 1985). Bereits 1,5–6 mg Aconitin sind tödlich. Die für den Menschen tödliche Dosis von Aconiti tuber scheint bei 1–2 g zu liegen. Ein Todesfall nach der vermutlichen Aufnahme von 0,3 g ist beschrieben. Die letale Dosis von abgekochten Wurzelknollen liegt bei 10–16 g (HagerROM, 2006; Chan, 2009).

12.2.11 Risikocharakterisierung

Aconitum L. gilt als die giftigste Pflanzengattung in Europa. Die Pflanzen wurde traditionell als Gift verwendet (als Pfeilgift und Köder für Wölfe und Füchse, für Mord und Selbstmord). Pharmakologische Anwendungen sind bekannt, aber wegen der geringen therapeutischen Breite nicht als sicher anzusehen. Bereits kleinste Mengen können zu Vergiftungen mit schwerwiegenden neuronalen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Folgen, bis hin zum Tod, führen. Die Behandlung kann nur symptomatisch erfolgen, da bisher kein Gegenmittel bekannt ist.

12.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Es wird empfohlen, *Aconitum* spp. in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

12.4 Referenzen

Ameri A (1998). The effects of *Aconitum* alkaloids on the central nervous system. Prog Neurobiol. 56: 211–235.

Bisset NG (1981). Arrow poisons in China. Part II. *Aconitum* – botany, chemistry, and pharmacology. J Ethnopharmacol. 4: 247–336.

Chan TY (1994). Aconitine poisoning: a global perspective. Vet Hum Toxicol. 36: 326–328.

Chan TY (2009). Aconite poisoning. Clin Toxicol (Phila). 47: 279–285.

Fatovich DM (1992). Aconite: a lethal Chinese herb. Ann Emerg Med. 21: 309–311.

Feldkamp A, Koster B, Weber HP (1991). [Fatal poisoning caused by aconite monk's hood (*Aconitum napellus*)]. Monatsschr Kinderheilkd. 139: 366–367.

Fu M, Wu M, Qiao Y, Wang Z (2006). Toxicological mechanisms of *Aconitum* alkaloids. Pharmazie. 61: 735–741.

HagerROM (2006).

Kommission D (10.10.1985). *Aconitum napellus*. Bundesanzeiger 190a.

Kommission E (15.10.1987). *Aconitum napellus*. Bundesanzeiger 193a.

Maier (2004). Neue Wirkstoffe aus der Flora des Himalaya? Identifizierung von Diterpenalkaloiden aus *Aconitum*-Arten. Dissertation. http://pages.unibas.ch/diss/2004/DissB_6963.pdf (Stand: 10.11.2009).

Pietsch J, Koch I, Hermanns-Clausen M, Huller G, Wagner R, Dressler J (2008). Pediatric plant exposures in Germany, 1998–2004. Clin Toxicol (Phila). 46: 686–691.

13 *Digitalis* spp. (Fingerhut-Arten)

13.1 Ergebnis

Digitalis spp. haben ausgeprägte toxische Wirkungen, die bereits in sehr geringen Mengen auftreten und über mehrere Tage bis Wochen anhalten können. Das Risiko für *Digitalis*-Intoxikationen wird durch viele Faktoren, unter anderem die Wirkstoffzusammensetzung in der Pflanze, beeinflusst. Die Risikobewertung von *Digitalis* spp. und ihren Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A der EFSA-Leitlinie ergeben Sicherheitsbedenken. Dementsprechend wird eine Aufnahme in Liste A des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 empfohlen.

13.2 Stellungnahme

13.2.1 Identität der Pflanze (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000; USDA, 2009)

- Familie: *Plantaginaceae* (Wegerichgewächse), veraltet: *Scrophulariaceae* (Braunwurzgewächse)
- Gattung: *Digitalis* L.
- Arten: etwa 19 Arten, die in 4–5 Sectionen eingeteilt werden: *Frutescentes* BENTH., *Digitalis*, *Gradiflorae* BENTH. em. WERNER, *Tubiflorae* BENTH., *Globiflorae* BENTH.; Beispiele: *Digitalis lanata* EHRH., *Digitalis purpurea* L., *Digitalis heywoodii* P. et M. SILVA
- gebräuchliche Bezeichnungen: Fingerhut (wolliger, großblütiger, gelber, roter); engl.: foxgloves
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: ganze Pflanze
- geographische Herkunft: Europa, Asien und Nordafrika
- Anbau- und Erntebedingungen: Wildvorkommen und Werksanbau

13.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Nahrungsmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

13.2.3 Chemische Zusammensetzung

Kennzeichnend für die Gattung *Digitalis* sind die herzwirksamen Glykoside (**Cardenolidglykoside**), die chemisch den C_{23}-Steroiden zugeordnet werden. Diese leiten sich von 6 Geninen (Aglykonen) ab, den sogenannten Cardenoliden (Tabelle 13.1).

Tabelle 13.1: Genine der *Digitalis*-Arten mit CAS[124]-Nummer

Trivialname	Struktur	Reihe	CAS
Digitoxigenin	3β,14β-Dihydroxy-5β-card-20(22)-enolid	A	143-62-4
Gitoxigenin	3β,14β,16β-Trihydroxy-5β-card-20(22)-enolid	B	545-26-6
Digoxigenin	3β,12β,14β-Trihydroxy-5β-card-20(22)-enolid	C	1672-46-4
Diginatigenin	3β,12β,14β,16β-Tetrahydroxy-5β-card-20(22)-enolid	D	559-57-9
Gitaloxigenin	16-(*O*-Formyl)-3β,14β-dihydroxy-5β-card-20(22)-enolid	E	514-21-6
Oleandrigenin	16-(*O*-Acetyl)-3β,14β-dihydroxy-5β-card-20(22)-enolid	F	465-15-6

[124] Chemical Abstracts Service

An die Genine sind Zucker gebunden, zu denen neben bekannten und weit verbreiteten Zuckerkomponenten wie D-Glukose oder D-Xylose auch viele, zum Teil nur in herzwirksamen Steroiden nachgewiesene 6-Desoxyhexosen, 2,6-Desoxyhexosen und deren Methylether zählen. Primärglykoside sind D-Glukose enthaltende Tetra-, Tri- und Diglykoside (z.B. Lanatosid A–F sowie Purpureaglykosid A und B). Sekundärglykoside, welche besondere pharmakologische Bedeutung haben, entstehen durch enzymatische oder säurekatalysierte Abspaltung der Glukose. Durch die hohe Variabilität des Aufbaus der Zuckerkette ergibt sich eine große Anzahl an Cardenolidglykosiden, mittlerweile sind über 100 bekannt (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000). Aufgrund der Vielzahl der Verbindungen sind in Tabelle 13.2 nur beispielhaft einige wichtige Cardenolidglykoside aufgeführt.

Alle Organe der *Digitalis*-Pflanzen enthalten in unterschiedlichen Konzentrationen Cardenolide, welche durch die Vegetationsphase beeinflusst werden. Die Blätter sind besonders reich an Cardenolidglykosiden, auch die Blüten enthalten bedeutende Mengen. In Wurzel und Stängel der Pflanze sind relativ geringe Mengen zu finden (Luckner und Wichtl, 2000). Tabelle 13.3 gibt einen Überblick über die mittleren Konzentrationsbereiche in verschiedenen Pflanzenteilen. Es werden in einigen Arten aber auch deutlich höhere Gesamtglykosidkonzentrationen gefunden (z.B. *Digitalis heywoodii* mit bis zu 25 mg/g in den Stängelblättern).

Tabelle 13.2: Beispiele für Cardenolidglykoside der *Digitalis*-Pflanzen mit ATC[125]-Klassifikation und CAS-Nummer (sofern bekannt). Die Struktur ist in einer Kurzschreibweise verdeutlicht (Dx – D-Digitoxose, AcDx – D-3-Acetyldigitoxose, Gluc – D-Glukose, Dtl – D-Digitalose, Fuc – D-Fucose).

Trivialname	Struktur	ATC	CAS
Lanatosid A	Gluc-AcDx-Dx-Dx-Digitoxigenin		17575-20-1
Lanatosid C	Gluc-AcDx-Dx-Dx-Digoxigenin	C01AA06	17575-22-3
Purpureaglykosid A	Gluc-Dx-Dx-Dx-Digitoxigenin		19855-40-4
Purpureaglykosid B	Gluc-Dx-Dx-Dx-Gitoxigenin		19855-39-1
Desacetyllanatosid C	Gluc-Dx-Dx-Dx-Digoxigenin	C01AA07	17598-65-1
Glucogitaloxin	Gluc-Dx-Dx-Dx-Gitaloxigenin		11013-71-1
Acetyldigitoxin	AcDx-Dx-Dx-Digitoxigenin	C01AA01	1111-39-3
Acetyldigoxin	AcDx-Dx-Dx-Digoxigenin	C01AA02	5511-98-8 & 5355-48-6
Digitoxin	Dx-Dx-Dx-Digitoxigenin	C01AA04	71-63-6
Digoxin	Dx-Dx-Dx-Digoxigenin	C01AA05	20830-75-5
Glucoevatromosid	Gluc-Dx-Digitoxigenin		
Glucogitorosid	Gluc-Dx-Gitoxigenin		
Glucolanadoxin	Gluc-Dx-Gitaloxigenin		
Digitalinum verum	Gluc-Dtl-Gitoxigenin		
Glucoverodoxin	Gluc-Dtl-Gitaloxigenin		6022-99-7
Glucodigifucosid	Gluc-Fuc-Digitoxigenin		2446-63-1
Gitorosid	Dx-Gitoxigenin		545-27-7

Tabelle 13.3: Verteilung des Cardenolidgehaltes auf einzelne Pflanzenteile, modifiziert nach Luckner und Wichtl (2000)

Pflanzenteil	Anteil am Gesamtcardenolidgehalt bezogen auf die ganze Pflanze in %	Gehalt in mg/g Trockengewicht[126]
Stängelblätter	93–95	3,5–9,0
Blüten	2–3	0,9–1,8
Samen	1,5–2,5	3,0–4,5
Wurzel	0,1–0,2	0,1–0,2
Stängel	1,2–1,7	0,2–0,4

[125] Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
[126] berechnet als Digoxin

Die Zusammensetzung der Cardenolidglykoside ist bestimmt durch die Wachstumsphase der Pflanze.

Digitalis-Arten enthalten auch nicht herzaktive Steroidglykoside (RÖMPP Online, 2009). Dazu zählen etwa 20 **Digitanolglykoside**. Sie gehören zur Gruppe der Pregnanderivate, das Aglykon ist aus 21 C-Atomen aufgebaut. Ihr Anteil am Glykosidgemisch beträgt 6–10 %. Ebenfalls nicht herzwirksam sind die **Steroidsaponine**, die in Blättern und Samen nachgewiesen sind und in zwei Gruppen eingeteilt werden: Spirostanoltyp (v.a. in Samen) und Furostanoltyp (v.a. in Blättern). Digitonin ist ein Vertreter der Spirostanole. Des Weiteren sind in *Digitalis*-Arten mehr als 30 **Anthrachinonderivate** gefunden worden. Zu diesen gehört das Digitolutein, welches für die Gattung besonders charakteristisch ist und in nahezu allen *Digitalis*-Arten (v.a. in Blättern und Wurzeln) nachgewiesen wurde. Neben weit verbreitet vorkommenden **Sterolen** wie Sitosterol und Stigmasterol kommen in *Digitalis*-Arten auch seltene Sterole vor sowie Sterol-Ester und Sterol-Glykoside. Außerdem enthalten *Digitalis*-Pflanzen häufig **verbascosidähnliche Glykoside** (Phenylpropanglykoside) und **Flavonoide** (v.a. als Glykosid) (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000).

13.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt.

Für die Verwendung als Arzneimittel sollte die Droge mindestens 0,3 % Cardenolidglykoside, berechnet als Digitoxin und bezogen auf die bei 100–105 °C getrocknete Droge, enthalten und vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt werden (Europäisches Arzneibuch, 2005).

13.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Durch Fermentation werden Primärglykoside durch Abspaltung des endständigen Glukoserestes in Sekundärglykoside umgewandelt (Luckner und Wichtl, 2000). Durch die in der Pflanze enthaltenen Glykosidasen findet auch bei der Trocknung frischen Erntegutes bzw. bei der Aufarbeitung von Frischmaterial mit Wasser eine Verkürzung der Oligosaccharidkette statt. Dadurch reduziert sich die Wasserlöslichkeit der Cardenolidglykoside (Schneider Arzneidrogen, 2004).

13.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

13.2.7 Andere Verwendungszwecke

Die Sekundärglykoside (Digitoxin und Digoxin) werden pharmakologisch zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz (aufgrund systolischer Dysfunktion), einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern und eines paroxysmalen Vorhofflimmerns genutzt. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite werden diese Substanzen zunehmend durch andere ersetzt. Obwohl die Dosis individuell eingestellt werden muss, gibt es Dosierungsempfehlungen. Zum Erreichen der Vollwirkdosis werden 0,8–1,5 mg/d Digoxin bzw. 0,15–0,3 mg/d Digitoxin über drei Tage empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis beträgt 0,2–0,4 mg/d Digoxin bzw. 0,05–0,1 mg/d Digitoxin (Fachinformation Lanicor®, 2007; Fachinformation Digimerck®, 2008).

13.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Glykosidhaltige *Digitalis*-Blätter und ihre Zubereitungen sowie *Digitalis*-Wirkstoffe (genuine und teilabgebaute Glykoside) sind in Deutschland verschreibungspflichtig (AMVV, Anlage 1).

Im Europäischen Arzneibuch sind *Digitalis-purpurea*-Blätter, Digitoxin, Digoxin und Deslanosid aufgeführt. *Digitalis-purpurea*-Blätter bestehen aus den getrockneten Blättern von *Digitalis purpurea* L. (Europäisches Arzneibuch, 2005).

In kosmetischen Mitteln sind Digitalin und alle *Digitalis*-Glykoside verboten (VO [EG] Nr. 1223/2009, Anhang II).

13.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Pflanze wird nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

13.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

13.2.10.1 Humane Daten

13.2.10.1.1 Kinetik

Die verschiedenen Cardenolidglykoside haben die gleichen pharmakodynamischen Wirkungen, sie unterscheiden sich aber wesentlich in Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (Tabelle 13.4).

Die meisten Cardenolidglykoside werden im Gastrointestinaltrakt resorbiert, in geringem Ausmaß aus dem Magen und gut aus den oberen Dünndarmabschnitten. Die Resorption wird durch viele Faktoren beeinflusst. Dazu zählen die Fülle, Motilität und Durchblutung des Magens und des Darms, der pH-Wert, Interaktionen mit Nahrungsinhaltsstoffen und Arzneimitteln. Außerdem ist von Medikamenten bekannt, dass die Präparateigenschaften (Korngröße der Cardenolidpartikel) die Aufnahme stark beeinflussen, sodass die biologische Verfügbarkeit der Arzneistoffe bei verschiedenen Herstellern und Chargen unterschiedlich sein kann. Ferner beeinflusst die unterschiedliche Lipophilie der Cardenolidglykoside das Ausmaß und die Geschwindigkeit der enteralen Resorption. Die Resorption von Cardenolidglykosiden aus *Digitalis*-Infusen, -Tinkturen und -Extrakten wird zusätzlich durch Begleitstoffe in starkem Maße und wenig kontrollierbar beeinflusst. Insbesondere Saponine bewirken eine stark verbesserte Resorption der Cardenolidglykoside (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000).

Etwa 1–6 % der resorbierten Cardenolidglykoside findet man im Blut. Dort sind sie mehr oder weniger stark an Plasmaproteine gebunden (Tabelle 13.4). Der größte Teil der aufgenommenen Cardenolidglykoside wird in verschiedenen Organen gespeichert, in denen wesentlich höhere Konzentrationen als im Blut zu finden sind. Das größte Kompartiment ist die Skelettmuskulatur. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt durch Enzyme mit relativ geringer Substratspezifität. Durch Hydrierung der Doppelbindung am Lactonring wird die Bindung an die Na^+/K^+-ATPase und damit die Wirksamkeit reduziert. Etwa 80 % des Digoxins werden unverändert oder als Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die restlichen 20 % werden durch die Leber in die Gallenflüssigkeit sezerniert. Die lange Wirkdauer von Digitoxin im Vergleich zu anderen Cardenolidglykosiden (Tabelle 13.4) beruht zum einen auf der hohen Plasmaproteinbindung, zum anderen wird Digitoxin in der Niere und im Darm resorbiert (Luckner und Wichtl, 2000).

Tabelle 13.4: Pharmakokinetische Kenngrößen für ausgewählte, therapeutisch verwendete Cardenolidglykoside, modifiziert nach Luckner und Wichtl (2000)

Cardenolid	Enterale Resorption (%)	Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt (min)	Plasma proteinbindung (%)	Plasma-halbwertszeit (d)	Abkling-quote (24 h, %)	Wirk-dauer (d)	Metabolisierung in der Leber	Niere (%)	Fäzes (%)
Lanatosid C	10–40	180	25	1,5	20	5–6	gering	vorwiegend	
Desacetyl-lanatosid C	40–65		25	1,5	20		gering	vorwiegend	
Acetyldigoxin	80–90	30	81–96	1,5–2	20	7	gering	60–70	
Digitoxin	90–100	180–300	97	6–8	7	20	stark	60	40
Digoxin	70–90	60–180	20–25	1,5–2	20	4–8	gering	80	20

Cardenolidglykoside gehen in die Muttermilch über und passieren die Plazentaschranke (Fachinformation Lanicor®, 2007; Fachinformation Digimerck® , 2008; Luckner und Wichtl, 2000). Überdosierung der Mutter mit Digitoxin kann für den Fötus tödlich sein (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000).

13.2.10.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Cardenolidglykoside hemmen die Aktivität der Na^+/K^+-ATPase reversibel, indem sie an eine spezifische Bindungsstelle der α-Untereinheit des Enzyms koppeln. Dieses Enzym ist für die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung einer hohen intrazellulären K^+-Konzentration und einer niedrigen intrazellulären Na^+-Konzentration verantwortlich. Die Hemmung dieses Enzyms bewirkt eine Abnahme von Kaliumionen und eine Zunahme von Natriumionen in der Zelle. Da der Ca^{2+}-Transport vom Na^+-Konzentrationsgradienten abhängt, erhöht sich somit die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration. Dies führt zu einer Verbesserung der elektromechanischen Kopplung, weil sich durch Erhöhung der Ca^{2+}-Konzentration die kontraktilen Proteine Actin und Myosin zusammenziehen (Luckner und Wichtl, 2000).

Kardiale pharmakodynamische Wirkungen der Cardenolidglykoside sind:

- positiv inotrop (Steigerung der Kontraktionskraft)
- negativ chronotrop (Reduktion der Schlagfrequenz)
- negativ dromotrop (Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung)
- positiv bathmotrop (Verbesserung der heterotopen Reizbildung durch Senkung der Reizschwelle).

Neben ihrer kardialen Wirkung beeinflussen Cardenolidglykoside auch andere Gewebe (Haustein, 1983). Dazu zählen das periphere und das zentrale Nervensystem. Betroffen sind die reflektogenen Bereiche des kardiovaskulären Systems, was zur Aktivierung des parasympatischen und zur Hemmung des sympatischen Nervensystems führt, und Rezeptoren des Zentralnervensystems, wodurch es zur Steigerung der zentralen Stimulation des Sympatikus kommt. Letzteres ist Ursache für die ventrikulären Tachyarrhythmien bei hohen Cardenolidglykosidkonzentrationen (Luckner und Wichtl, 2000).

Cardenolidglykoside haben eine geringe therapeutische Breite. Die toxische Dosis beträgt nur ca. das 1,5-Fache der therapeutischen Dosis. Während der Therapie mit Cardenolidglykosiden kann es nicht nur durch Überdosierung, sondern auch durch Änderung der Verträglichkeit unklarer Genese zu *Digitalis*-Intoxikationen kommen (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000).

Durch die Aufnahme von *Digitalis* bzw. Cardenolidglykosiden kann es sowohl zu akuten als auch zu chronischen Vergiftungen kommen.

13.2.10.2.1 Akute Aufnahme

Akute Intoxikationen resultieren in der Regel durch hohe Aufnahme von *Digitalis* bzw. Cardenolidglykosiden in suizidaler Absicht, durch versehentliche Aufnahme cardenolidhaltiger Arzneimittel (z.B. bei Kindern), selbsthergestellte *Digitalis*-Auszüge, in krimineller Absicht oder durch Verwechslung mit anderen Pflanzen. Das Krankheitsbild ist schwer. Vergiftungssymptome können mit Kopfschmerzen und Schwindel beginnen. Dazu kommen oft vermehrter Speichelfluss, Brechneigung und gelegentlich mehrtägiges Brechen. Weitere Symptome sind starke Magenschmerzen, Beeinträchtigung des Sehvermögens (z.B. Gelb-Grün-Sehen, Flimmern vor den Augen), Frostgefühl, Kolikschmerzen, Verlangsamung und Unregelmäßig-

keit des Pulses, Schlaflosigkeit, Muskelzittern und Halluzinationen. Die Symptome treten nach Einnahme von *Digitalis-pupurea*-Blättern nach 1–4 h auf, gelegentlich auch erst nach einigen Tagen. In Abhängigkeit von der Glykosidzusammensetzung können die Symptome bis zu 18 d anhalten (Simpkiss and Holt, 1983). Die Letalitätsrate liegt bei 15–20 %, der Tod tritt entweder plötzlich oder nach 5–13 Tagen durch Herzstillstand oder Asphyxie ein (HagerROM, 2006; Luckner und Wichtl, 2000).

Sicher ist, dass bereits geringe Mengen Pflanzenmaterial ausreichen können, um toxische Wirkungen hervorzurufen. So sind etwa 0,3 g getrocknete Blätter von *Digitalis purpurea* toxisch (Wink et al., 2008). Dies entspricht einer Gesamtglykosidaufnahme von 0,9 bis 3 mg. Bezogen auf Digitoxin oder Digoxin liegen diese Konzentrationen zum Teil bereits über den für die Einzelsubstanzen verwendeten therapeutischen Dosen. Ein 85-jähriger Mann, der sich einen Tee aus Blättern von *Digitalis purpurea* gemacht und eine Tasse davon getrunken hatte, litt 4–6 Tage an den toxischen Wirkungen. Die Serumkonzentration von Digitoxin lag am dritten Tag nach Aufnahme bei 59 ng/ml und fiel allmählich ab. Am 13. Tag nach Aufnahme wurden noch 24 ng/ml gemessen (Dickstein and Kunkel, 1980). Therapeutische Serumkonzentrationen von Digitoxin liegen bei 10–30 ng/ml, über 35 ng/ml gehen in der Regel mit toxischen Wirkungen einher (Fachinformation Digimerck®, 2008). Etwa 2,5–5 g getrocknete Blätter bzw. 2–3 Blätter von *Digitalis purpurea* führen nach starker Bradykardie zum systolischen Herzstillstand (HagerROM, 2006; Pharmakobotanik, 2009; Luckner und Wichtl, 2000). Dies entspricht einer Gesamtglykosidaufnahme von 7,5–50 mg. Es gibt aber auch einen Fallbericht, in dem ein Patient den Genuss eines Aufgusses mit 45 g *Digitalis-pupurea*-Blättern überlebte (HagerROM, 2006). Für *Digitalis lanatae* wird eine Menge von etwa 2–3 g getrockneten Blättern als tödlich beschrieben (HagerROM, 2006). Dies entspricht einer theoretischen Gesamtglykosidaufnahme von 18–46,5 mg.

Vergiftungen mit der Pflanze treten wegen des stark bitteren Geschmacks der Cardenolidglykoside eher selten auf (HagerROM, 2006). Versehentliche Vergiftungen werden v.a. bei kleinen Kindern durch das Essen von Blättern (Simpkiss and Holt, 1983) und bei älteren Menschen (möglicherweise aufgrund des verminderten Geschmacks) durch das Trinken von Kräutertee, welcher *Digitalis* enthält, beobachtet (Bain, 1985; Dickstein and Kunkel, 1980).

13.2.10.2.2 Chronische Aufnahme

Bei chronischen Vergiftungen (in der Regel durch Medikamente hervorgerufen) treten individuell verschiedene Symptome auf, die aber nicht immer alle vorhanden sind (Fachinformation Lanicor®, 2007). Die Symptome kann man wie folgt untergliedern (HagerROM, 2006; Fachinformation Lanicor®, 2007; Haustein, 1983; Luckner und Wichtl, 2000):

13.2.10.2.2.1 Kardial

Grundsätzlich ist jede Form der Rhythmusstörung (von Extrasystolen bis zum Kammerflimmern), Bradykardie und Symptome der Herzinsuffizienz möglich. Im weiteren Verlauf der Vergiftung kann es zur Tachykardie und unter Blutdruckabfall zur Herzlähmung kommen.

13.2.10.2.2.2 Magen-Darm-Trakt

Übelkeit und Erbrechen werden durch die Erregung der Chemorezeptor-Triggerzone im Zentralnervensystem ausgelöst und können tagelang anhalten. Selten treten Durchfälle und abdominelle Beschwerden auf. Bei sehr hohen Konzentrationen werden Magen und Darm auch lokal gereizt und es treten Durchblutungstörungen im Mesenterialbereich (nicht okklusiver Mesenterialinfarkt) auf.

13.2.10.2.2.3 Nervensystem

Die Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem führt u.a. zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Psychosen, Depressionen, Angst, Alpträumen, Schwäche, Schwindel, Neuralgien, Halluzinationen, Verwirrungszuständen bis zum Delirium. Hervorgerufen werden diese Symptome durch die Störung des Elektrolytgleichgewichtes in den Nervenzellen.

13.2.10.2.2.4 Augen

Typisch für eine *Digitalis*-Vergiftung sind außerdem Störungen des Farbsehens (Gelbsehen, Störung des Rot-Grün-Sehens), unscharfes Sehen (Skotombildung und Erscheinen von Halos) und visuelle Halluzinationen (Kornblumenphänomen).

13.2.10.2.2.5 Drüsen, Haut

Gelegentlich beeinflusst eine lange pharmakologische Verwendung von Digoxin das endokrine System. Dabei wurde eine Brustvergrößerung sowohl bei Frauen als auch bei Männern (Gynäkomastie) beobachtet. Der Serumspiegel von Östrogen ist erhöht und der des Luteinisierenden Hormons und von Testosteron erniedrigt. Selten kann es zu allergischen Reaktionen kommen.

13.2.10.3 Die Wirkung beeinflussende Faktoren und Wechselwirkungen

Die Toxizität kann insbesondere durch Elektrolytverschiebungen verstärkt werden: Hyperkalzämie verstärkt die Wirkung ebenso wie eine Hypokaliämie bzw. eine Hypomagnesiämie (HagerROM, 2006; Fachinformation Lanicor®, 2007). Hypoxie und Azidose erhöhen das Risiko einer *Digitalis*-Vergiftung. Nierenfunktionsstörungen verstärken die Wirkung durch verminderte Ausscheidung der Cardenolidglykoside (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000). Bei älteren Menschen kann es auch ohne erkennbare Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung zu einer verminderten Digoxinausscheidung kommen (Fachinformation Lanicor®, 2007). Es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber Digitoxin. Eine erhöhte Empfindlichkeit besteht u.a. bei älteren Menschen, Menschen mit Hypothyreose und Myokarditis (Fachinformation Digimerck® , 2008). Für zahlreiche Medikamente (u.a. Diuretika, Laxantien, Kortikosteroide, Salicylate) sind Wechselwirkungen mit Cardenolidglykosiden beschrieben. Wechselwirkungen sind auch für Johanniskraut bekannt (Fachinformation Digimerck® , 2008).

13.2.11 Risikocharakterisierung

Das Risiko für *Digitalis*-Intoxikationen wird durch viele Faktoren beeinflusst. Zu diesen gehört die sehr heterogene Zusammensetzung der Cardenolidglykoside in den verschiedenen Ar-

ten, die Abhängigkeit der Menge und Zusammensetzung der Cardenolidglykoside innerhalb einer Art vom Wachstumsstadium der Pflanze sowie die sehr unterschiedliche Toxikokinetik der Cardenolidglykoside, welche zusätzlich durch weitere Pflanzeninhaltsstoffe (Saponine) beeinflusst wird. Bereits geringe Mengen des Pflanzenmaterials können zu toxischen Wirkungen in verschiedenen Organsystemen führen. Diese Wirkungen werden zudem von bekannten und unbekannten individuellen Faktoren beeinflusst und die Symptome können über einen längeren Zeitraum anhalten. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite sind auch Intoxikationen der arzneilich genutzten Pflanze und ihrer Inhaltsstoffe nicht selten. Daher kann keine für Lebensmittel sichere Menge abgeleitet werden.

13.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aufgrund der ausgeprägten toxischen Wirkung, die bereits in sehr geringen Mengen auftreten und über mehrere Tage bis Wochen anhalten kann, wird empfohlen, *Digitalis* spp. in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

13.4 Referenzen

Bain RJ (1985). Accidental digitalis poisoning due to drinking herbal tea. Br Med J (Clin Res Ed). 290: 1624–1624.

Dickstein ES, Kunkel FW (1980). Foxglove tea poisoning. Am J Med. 69: 167–169.

Europäisches Arzneibuch (2005). 5. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

Fachinformation Digimerck® (2008). Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main.

Fachinformation Lanicor® (2007). Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main.

HagerROM (2006).

Haustein KO (1983). *Digitalis*. Pharmacol Ther. 18: 1–89.

Luckner M und Wichtl M (2000). *Digitalis*: Geschichte, Biologie, Chemie, Physiologie, Molekularbiologie, Pharmakologie, medizinische Anwendung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft WVG Stuttgart.

Meyler's Side Effects of Drugs (2000). 14. Auflage, Elsevier ScienceElsevier, Amsterdam.

Pharmakobotanik. http://www.pharmakobotanik.de/systematik/6droge-f/digi-p-f.htm (Stand: 28.07.2009)

RÖMPP Online (2009). www.roempp.com.

Schneider Arzneidrogen (2004). 5. Ausgabe. Elsevier GmbH, München.

Simpkiss M, Holt D (1983). *Digitalis* poisoning due to the accidental ingestion of foxglove leaves. Ther Drug Monit. 5: 217–217.

USDA, ARS National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network GRIN National Germplasm Resources Laboratory Beltsville Maryland: *Digitalis* L. http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/genusfamfind.pl (Stand: 14.07.2009)

Wink M, van Wyk B-E, Wink C (2008). Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft WVG, Stuttgart.

14 *Ephedra* spp. (Meerträubel-Arten)

14.1 Ergebnis

Risiken von *Ephedra*-alkaloidhaltigem Ephedrakraut sind von der arzneilichen Anwendung und der in den USA mittlerweile verbotenen Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel bekannt. Schwere unerwünschte und zum Teil lebensbedrohliche Wirkungen sind mit der Einnahme *Ephedra*-alkaloidhaltiger Nahrungsergänzungsmittel assoziiert. Aufgrund der beschriebenen Risiken wird empfohlen, *Ephedra*-alkaloidhaltiges Ephedrakraut in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

14.2 Stellungnahme

14.2.1 Identität der Pflanze (HagerDIGITAL, 2008; USDA-ARS GRIN Taxonomy, 2010)

- Familie: *Ephedraceae* (Meerträubelgewächse)
- Gattung: *Ephedra* L.
- Arten: Angaben zu der Anzahl der Arten variieren von 20–44, die in 5 Sektionen gegliedert werden; die drogenliefernden Arten werden der Sektion *Ephedra* und der Sektion *Monospermae* PACHOM. zugeordnet. Arten-Beispiele:
  - *Ephedra sinica* STAPF
  - *Ephedra intermedia* Schrenk & C.A.Mey.
  - *Ephedra shennungiana* T.H.Tang (synonym: *Ephedra equisetina* Bunge)
  - *Ephedra distachya* L. (synonym: *Ephedra vulgaris* Rich.)
  - *Ephedra major* HOST
  - *Ephedra regeliana* FLORIN
  - *Ephedra viridis* Coville.
  - *Ephedra californica* S. Watson
  - *Ephedra monosperma* J.G.Gmel. ex C.A.Mey.
  - Ep*hedra lomatolepis* Schrenk
- Synonyme: Meerträubel, Efedra
- gebräuchliche Bezeichnungen: Mormonentee, Brigham-Tee, Mexikanischer Tee, Meeresträubel, Ma-Huang; englisch: mormon-tea, Ephedra sinica, epitonin, herbal ecstasy, Mahuang, Muzei, Popptillo; chinesisch: ma huang shu
- bewertete Teile: *Ephedra*-alkaloidhaltiges Ephedrakraut
- geographische Herkunft: gemäßigte und subtropische Regionen von Asien, Europa, Nord- und Zentralamerika, Südamerika (entlang der Andenkette von Ecuador bis Argentinien und Patagonien), Nordafrika (HagerDIGITAL, 2008; Abourashed et al., 2003)
- Anbau- und Erntebedingungen: Sammlung z.T. aus Wildbeständen, meist jedoch aus Kulturen; die Trocknung erfolgt an der Luft, möglichst in der Sonne (HagerDIGITAL, 2008)

14.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

14.2.3 Chemische Zusammensetzung

Toxikologisch relevante Inhaltsstoffe des Ephedrakrauts sind Alkaloide der Ephedrareihe (*Ephedra*-Alkaloide). Diese sind in Tabelle 14.1 aufgeführt. Die relative Zusammensetzung der Alkaloide variiert erheblich zwischen den *Ephedra*-Arten, aber auch innerhalb einer Art (Tabelle 14.2) (Kitani et al., 2009; Lake et al., 2001).

Der Gesamtalkaloidgehalt kann in Abhängigkeit von der Art, der Herkunft und dem Erntezeitpunkt zwischen 0,5–49 mg/g betragen (Tabelle 14.2) (Kitani et al., 2009; Lake et al., 2001; WHO, 1999). Die beiden Hauptalkaloide, Ephedrin und Pseudoephedrin, machen zusammen 70–99 % des Gesamtalkaloidgehaltes im Ephedrakraut aus (Cui et al., 1991; Kitani et al., 2009; Long et al., 2005; Trujillo und Sorenson, 2003; White et al., 1997). Die Gehalte an Ephedrin können zwischen 0–90 % und die Gehalte von Pseudoephedrin zwischen 0,1–99 % des Gesamtalkaloidgehaltes betragen (HagerDIGITAL, 2008; Kitani et al., 2009; Long et al., 2005; WHO, 1999).

Tabelle 14.1: *Ephedra*-Alkaloide mit einigen Synonymen und den CAS-Nummern (HagerDIGITAL, 2008; United States National Library of Medicine, 2008; WHO, 1999)

Name	Synonyme	CAS-Nummer
Ephedrin	(1*R*,2*S*)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol, (L)-Ephedrin, Efedrin, Fedrin, I-Sedrin, Manadrin, (–)-Ephedrin	299-42-3
Pseudoephedrin	(+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin, D-Pseudoephedrin, Besan, Psi-ephedrin, Sudafed, Isoephedrine	90-82-4
(–)-Norephedrin	Phenylpropanolamin, Mydriatin	492-41-1
(+)-Norpseudoephedrin	Cathin	492-39-7
(–)-Methylephedrin	N-Methylephedrin, 1-Phenyl-2-dimethylaminopropanol	17605-71-9
Methylpseudoephedrin		51018-28-1

Tabelle 14.2: Gehalte an *Ephedra*-Alkaloiden in mg/g und Anteile der beiden Hauptalkaloide (%) am Gesamtalkaloidgehalt im Ephedrakraut verschiedener Arten und *Ephedra*-alkaloidhaltigen Produkten

Art	*Ephedra*-Alkaloidgehalt	Ephedrin	Pseudoephedrin	Norephedrin	Norpseudoephedrin	Methylephedrin	Methylpseudoephedrin	Methode	Referenz
Ephedra sinica	9,7	6,4	1,4	0,9	0,8	0,3	0,01	LC/MS	(Trujillo und Sorenson, 2003)
		(66)	(15)						
	16,3	12,4	3,1	n.a.[127]	n.a.[127]	0,8	n.a.[127]	HPLC	(White et al., 1997)
		(76)	(19)			(5)			
	18,6–41,6	3,8–21,4	2,2–22,4	<0,7–3,4	0,7–7,3	<0,7–3,2	n.a.[127]	HPLC	(Kitani et al., 2009)
		(11–78)	(8–67)						
	12,6–13,8	7,6–8,1	2,8	1,0	1,1–1,4	0,5–0,7	Spuren	GC/MS	(Cui et al., 1991)
		(58–60)	(20–22)						
Ephedra equisetina	39,8–49,0	1,4–1,5	36,6–44,5	<0,7–1,2	0,7–1,2	0,7–1,0	n.a.[127]	HPLC	(Kitani et al., 2009)
		(3–4)	(91–92)						
	22,1	12,5	5,8	2,0	1,6	0,3	n.d.[128]	GC/MS	(Cui et al., 1991)
		(57)	(26)						
Ephedra intermedia	4,6–18,1	0–3,3	1,5–15,6	0,1–0,9	n.a.[127]	n.d.[128]	n.a.[127]	HPLC	(Long et al., 2005)
		(0–30)	(3–99)						
	11,2–16,7	1,3–5,5	8,0–9,1	0,3–0,8	1,1–1,3	0,1–0,3	n.d.[128]–0,1	GC/MS	(Cui et al., 1991)
		(12–33)	(54–72)						
Ephedra regeliana	19,5–31,9	<0,7–5,9	14,4–27,8	<0,7–1,3	<0,7–3,5	<0,7–1,0	n.a.[127]	HPLC	(Kitani et al., 2009)
		(0–21)	(71–89)						
	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.a.[127]	n.d.[128]	n.a.[127]	HPLC	(Long et al., 2005)
Ephedra przewalskii	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.a.[127]	HPLC	(Kitani et al., 2009)
	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.d.[128]	n.a.[127]	n.d.[128]	n.a.[127]	HPLC	(Long et al., 2005)
	0,5	0,3	0,06	0,03	0,05	0,03	n.d.[128]	GC/MS	(Cui et al., 1991)
Ephedra-alkaloidhaltige Produkte[129]	0,3–71,0	0,2–66,7	0,05–9,8	0,001–0,4	0,003–0,8	0,001–0,9	0,001–0,2	LC/MS	(Trujillo und Sorenson, 2003)

[127] nicht analysiert
[128] nicht detektiert bzw. <0,7 mg/g
[129] gemahlener *Ephedra*-Extrakt, Kapseln mit *Ephedra*-Extrakt, Nahrungsergänzungsmittel mit *Ephedra*-Alkaloiden, Protein-Mixgetränk mit *Ephedra*-Alkaloiden

Nicht alle *Ephedra*-Arten enthalten *Ephedra*-Alkaloide (WHO, 1999). Folgende Arten enthalten *Ephedra*-Alkaloide, die Konzentrationen sind, soweit bekannt, in Klammern angegeben *(Kitani et al., 2009; Lake et al., 2001; Zhang et al., 1989)*:

- *Ephedra sinica* (10–42 mg/g)
- *Ephedra equisetina* (22–49 mg/g)
- *Ephedra intermedia* (5–18 mg/g)
- *Ephedra distachya*
- *Ephedra regeliana* (20–32 mg/g)
- *Ephedra major*
- *Ephedra monosperma* (28 mg/g)
- *Ephedra lomatolepis* (13,6 mg/g)

Angaben zu *Ephedra*-Arten, die keine *Ephedra*-Alkaloide enthalten, sind widersprüchlich. Dies könnte zum einen auf Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Arten zurückzuführen sein, zum anderen scheinen die Aussagen von der Sensitivität der verwendeten Analytik abhängig zu sein. *Ephedra regeliana* enthält laut Long et al. (2005) keine *Ephedra*-Alkaloide, während Kitani et al. (2009) 20–32 mg/g *Ephedra*-Alkaloide in dieser Art nachgewiesen hat. In *Ephedra przewalskii* STAPF und *Ephedra lepidosperma* C.Y.Cheng wurden von Cui et al. (1991) 0,4–0,5 mg/g Gesamtalkaloide nachgewiesen. Andere Autoren gehen davon aus, dass diese Arten keine oder nur Spuren von *Ephedra*-Alkaloiden enthalten (Kitani et al., 2009; Long et al., 2005; White et al., 1997; Zhang et al., 1989). Im Vergleich zu *Ephedra sinica* mit bis zu 42 mg/g sind die *Ephedra*-Alkaloidkonzentrationen in diesen Arten sehr gering.

Ephedra nevadensis S. Watson enthält wahrscheinlich keine Alkaloide der Ephedrareihe (EFSA, 2009; Trujillo und Sorenson, 2003). *Ephedra californica* und *Ephedra viridis* enthalten Pseudoephedrin, aber kein Ephedrin (Adams Jr. und Garcia, 2006).

Ephedra-Produkte enthalten Ephedrakraut bzw. Extrakte aus Ephedrakraut und haben sehr unterschiedliche *Ephedra*-Alkaloidgehalte. Pro Dosis sind 0–26 mg Gesamtalkaloide enthalten. Die tatsächlichen Mengen können auch stark von den angegebenen abweichen. Ebenso unterscheiden sich Chargen eines Produktes zum Teil beträchtlich in der Alkaloidkonzentration (Baker et al., 2003; Gurley et al., 2000).

14.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

14.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Es liegen keine Informationen zur Stabilität der Inhaltsstoffe vor.

14.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

14.2.7 Andere Verwendungszwecke

Zubereitungen von Herba Ephedrae werden eingesetzt bei verstopfter Nase durch Heuschnupfen, allergisch bedingter Rhinitis, akutem Schnupfen, allgemeiner Erkältung und Sinusitis. Die Droge wird außerdem als Bronchodilator zur Behandlung von bronchialem Asthma eingesetzt. Diese Anwendungen werden durch klinische Daten gestützt. Weitere Anwendungen, die in Arzneibüchern beschrieben wurden, sind die Behandlung von Nesselfieber, Bettnässe, Narkolepsie, Myasthenia gravis und chronischer posturaler Hypotonie. Darüber hinaus sind Anwendungen in der Volksmedizin bekannt, die nicht durch experimentelle oder klinische Daten gestützt werden. Zu diesen Wirkungen gehören schmerzlindernde, antivirale, antibakterielle und schleimlösende Eigenschaften sowie der Einsatz als Antitussivum und Immunstimulanz (WHO, 1999). *Ephedra* (Ma-Huang) wird seit über 2500 Jahren in der Traditionellen chinesischen Medizin verwendet (Mehendale et al., 2004).

Traditionell wurde das Kraut einiger *Ephedra*-Arten (*Ephedra nevadensis*, *Ephedra viridis*) von den nordamerikanischen Ureinwohnern zur Herstellung von Alltagsgetränken und von Heiltees verwendet (USDA-NRCS, 2006a; USDA-NRCS, 2006b).

Nahrungsergänzungsmittel, die *Ephedra*-Alkaloide enthalten, werden in den meisten Fällen zur Gewichtsreduktion und zur Verbesserung der sportlichen Leistung bzw. beim Bodybuilding verwendet (FDA, 2004; Haller und Benowitz, 2000; Samenuk et al., 2002).

Norpseudoephedrin (Cathin) ist als Hydrochlorid in Appetitzüglern enthalten.

14.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

14.2.8.1 Nationale Bewertungen und Einstufungen

Ephedra-Arten und Zubereitungen aus *Ephedra*-Arten[130] sowie Ephedrin[131] sind verschreibungspflichtige Arzneimittel (Anlage I, AMVV).

Die Kommission E des Bundesgesundheitsamtes hat Ephedrakraut, bestehend aus den getrockneten, im Herbst gesammelten jungen Rutenzweigen von *Ephedra sinica*, *Ephedra shennungiana* oder anderen gleichwertigen *Ephedra*-Arten sowie Zubereitungen in wirksamer Dosierung bewertet. Ephedrakraut wird bei Atemwegserkrankungen mit leichtem Bronchiospasmus bei Erwachsenen und Schulkindern angewendet. Die Einzeldosis bei Erwachsenen entspricht 15–30 mg und die höchste Tagesdosis entspricht 300 mg Gesamtalkaloide berechnet als Ephedrin. Die Einzeldosis bei Kindern entspricht 0,5 mg und die höchste Tagesdosis entspricht 2 mg Gesamtalkaloide berechnet als Ephedrin je kg Körpergewicht. Kontraindiziert ist Ephedrakraut bei Angst- und Unruhezuständen, Bluthochdruck, Engwinkelglaukom, Hirndurchblutungsstörungen, Prostataadenomen mit Restharnbildung, Phäochromozytom und Thyreotoxikose. Als Nebenwirkungen werden Schlaflosigkeit, motorische Unruhe, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Miktionsstörungen und Tachykardie genannt. In höheren Dosierungen kann es zu einem drastischen Blutdruckanstieg, zu Herzrhythmusstörungen und zur Entwicklung einer Abhängigkeit kommen. Wegen der Gefahr der Tachyphylaxie und der Gewöhnung sind Ephedrakraut-Zubereitungen nur kurzfristig anzuwenden. Wechselwirkungen können in Kombination mit Herzglykosiden oder Halothan (Herzrhythmusstörungen), mit Guanethidin (Verstärkung der sympathomimetischen Wir-

[130] zur oralen Anwendung (ausgenommen bestimmte homöopathische Zubereitungen)
[131] zur oralen Anwendung
- in Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil nur dieser Stoff oder dieser Stoff zusammen mit Coffein zugesetzt ist
- in anderen Zubereitungen, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Einzeldosis von mehr als 10 mg oder bei Retardzubereitungen eine Tagesdosis von mehr als 40 mg, berechnet als Ephedrinbase, angeben ist oder diese Zubereitungen Coffein enthalten

kung), MAO-Hemmstoffen (Potenzierung der sympathomimetischen Wirkung von Ephedrin) und Secale-Alkaloid-Derivaten oder Oxytocin (Entwicklung von Bluthochdruck) auftreten. Ephedrin wirkt indirekt sympathomimetisch und zentral stimulierend (Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1991).

Norpseudoephedrin (Cathin) gehört zu den verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmitteln in Deutschland; ausgenommen sind Zubereitungen, die ohne einen weiteren Stoff der Anlagen I–II bis zu 5 % als Lösung, jedoch nicht mehr als 1.600 mg je Packungseinheit oder je abgeteilter Form bis zu 40 mg Norpseudoephedrin, berechnet als Base, enthalten (BtmG, Anlage III).

14.2.8.2 Internationale Bewertungen und Einstufungen

Ephedra-alkaloidhaltige Pflanzenteile fallen unter die Kategorie 1 des Grundstoffüberwachungsgesetztes (GÜG) bzw. der VO (EG) Nr. 273/2004 und VO (EG) Nr. 111/2005, da diese als Ausgangsstoff für die illegale Produktion von Amphetaminen und Metamphet aminen dienen können. Ephedrin, Pseudoephedrin und Norephedrin sind Stoffe der Kategorie I der genannten VO. Da auch Mischungen und Naturprodukte, die derartige Stoffe enthalten, zu den erfassten Stoffen zählen, sind *Ephedra*-alkaloidhaltige Pflanzenteile ebenfalls durch diese Gesetze geregelt. Ausgenommen sind Mischungen, Naturprodukte und sonstige Zubereitungen, die erfasste Stoffe enthalten und so zusammengesetzt sind, dass sie nicht einfach verwendet oder leicht und wirtschaftlich extrahiert werden können (BfArM, 2007).

Die FDA bewertete 2004 Nahrungsergänzungsmittel, die *Ephedra*-Alkaloide enthalten. Nach Einschätzung der FDA stellen diese Produkte unter Berücksichtigung der Nutzungsbedingungen ein unannehmbares Risiko für die Gesundheit dar. Insbesondere unter Berücksichtigung eines fehlenden Nutzens ist selbst ein relativ geringes Risiko eines schweren Gesundheitsschadens nicht akzeptabel (FDA, 2004). Es gibt keine als sicher anzusehende Dosis von Nahrungsergänzungsmitteln, die *Ephedra*-Alkaloide enthalten (FDA, 2006).

Das *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCAM) gab 2004 eine Empfehlung für Verbraucher heraus, in der es vor den gesundheitlichen Risiken von *Ephedra* warnt (NCCAM, 2004). Das NCCAM weist außerdem darauf hin, dass die FDA zwar *Ephedra*-haltige Nahrungsergänzungsmittel verboten hat, sich das Verbot aber nicht auf die Anwendung als traditionelle chinesische Heilpflanze oder auf Produkte wie Kräutertees erstreckt (NCCAM, 2008).

Norpseudoephedrin (Cathin) ist im Anhang III des Übereinkommens der Vereinten Nationen über psychotrope Stoffe (1971) aufgeführt. Damit ist diese Substanz kein Lebensmittel (VO [EG] 178/2002, Artikel 2g).

14.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Alkaloidhaltiges Ephedrakraut wurde in Nahrungsergänzungsmitteln vor allem zur Gewichtsreduktion eingesetzt. Vor dem Verbot durch die FDA ergab eine zufallsbasierte Telefonbefragung in fünf Staaten der USA durch die staatlichen Gesundheitsämter, dass 1 % der Befragten (Personen über 18 Jahre) *Ephedra*-Produkte nutzen. Extrapoliert man die Daten auf die amerikanische Bevölkerung, dann haben etwa 2,5 Millionen Menschen zwischen 1996 und 1998 *Ephedra*-Produkte eingenommen. Frauen, junge Menschen (18–34 Jahre) und Übergewichtige nehmen signifikant häufiger *Ephedra*-Produkte (Blanck et al., 2001). Etwa 0,8 % der Schüler (7.–12. Klasse), die von 1996 bis 2001 in den USA befragt wurden, gaben

an, jemals *Ephedra*-Produkte genommen zu haben. Der Gebrauch ist besonders stark mit der Verwendung anderer Stimulanzien assoziiert (Henry et al., 2007).

Eine andere Schätzung geht von bis zu zwölf Millionen Menschen aus, die 1999 *Ephedra*-alkaloidhaltige Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben (Haller und Benowitz, 2000). Diese Schätzung basiert auf der Befragung der *American Herbal Products Association* (AHPA). Von 42 kontaktierten Firmen, die *Ephedra*-alkaloidhaltige Nahrungsergänzungsmittel verkauften, antworteten 13 Firmen. Diese verkauften 1999 insgesamt über drei Milliarden Portionen dieser Produkte, welche zwischen weniger als 10 mg bis mehr als 26 mg *Ephedra*-Alkaloide pro Portion enthielten, und die Produkte sollten 3-mal täglich für nicht mehr als zwölf Wochen eingenommen werden. Dabei sollte die empfohlene Tagesdosis von 25–100 mg laut Hersteller nicht überschritten werden (AHPA, 2000; NTP, 2001).

Nahrungsergänzungsmittel mit *Ephedra*-Alkaloiden bzw. Ma-Huang enthalten etwa 12 mg *Ephedra*-Alkaloide pro Dosis, wobei die Gehalte in den Produkten sehr stark variieren können (0–26 mg pro Dosis). Die angegebenen Mengen stimmen in vielen Fällen nicht mit den gemessenen Werten überein und enthalten von 17–154 % der angegebenen Menge, wobei die Abweichung bei den meisten Produkten innerhalb von 25 % liegt (Baker et al., 2003; Gurley et al., 2000). Eine Analyse von Produkten, die Ephedrakraut enthalten, ergab, dass teilweise tägliche Dosierungen von über 300 mg *Ephedra*-Alkaloide pro Tag möglich sind (Lake et al., 2001). Neben der Gesamtalkaloidmenge wurden auch große Unterschiede in der Alkaloidzusammensetzung gefunden, selbst innerhalb eines Produktes (Baker et al., 2003; Lake et al., 2001). Die empfohlene tägliche Dosis liegt zwischen 12–75 mg bezogen auf die *Ephedra*-Alkaloide. Die Empfehlung für die maximale Dosis reicht von 24 mg/d für sieben Tage bis zu 100 mg/d für zwölf Wochen (Baker et al., 2003).

Eine weitere Quelle für *Ephedra*-Alkaloide sind Arzneimittel (gegen Erkältungssymptome und Appetitzügler).

14.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

14.2.10.1 Kinetik

Im Allgemeinen ist die Pharmakokinetik von Pseudoephedrin und Norephedrin vergleichbar mit der von Ephedrin. Die geringen strukturellen Unterschiede der *Ephedra*-Alkaloide haben aber auch Unterschiede in der Pharmakokinetik zur Folge (CANTOX, 2000). In Tabelle 14.3 sind die Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Ephedrin aus verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Produkten (Ma-Huang allein oder in Kombination[132] mit anderen Stoffen oder Ephedrin als Einzelsubstanz) dargestellt. Die Pharmakokinetik von Ephedrin unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen Ma-Huang-haltigen Produkten und Ephedrin als Einzelsubstanz, nur die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist nach Aufnahme von Ma-Huang-haltigen Produkten etwa doppelt so lang (Gurley et al., 1998; White et al., 1997). Sportliche Betätigung hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ephedrin (Strömberg et al., 1992).

Ephedrin wird schnell (2–2,5 h) und vollständig nach oraler Gabe gastrointestinal absorbiert. Die orale Aufnahme von Ephedrakraut kann die Absorption von Ephedrin verzögern (CANTOX, 2000). Es gibt Situationen (z.B. Saunieren), welche die Absorption beeinflussen können (Vanakoski et al., 1993).

[132] Ma-Huang, Ma-Huang-Extrakt, *Ephedra*-Extrakt

Ephedrin wird schnell im Körper verteilt. Die Plasmalevel zeigen nach oraler Gabe große interindividuelle Unterschiede. Ephedrin wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Es ist lipophil und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Es ist ebenfalls plazentagängig und die fötalen Blutkonzentrationen liegen bei 70 % des mütterlichen Blutspiegels (CANTOX, 2000).

Ephedrin wird zu einem kleinen Anteil (8–20 %) durch N-Demethylierung zu Norephedrin metabolisiert. Eine oxidative Deaminierung von Ephedrin führt zu 1-Phenylpropan-1,2-diol und eine weitere Oxidation zu Benzoesäure und Hippursäure (4–13 % der oralen Dosis) (CANTOX, 2000; Wilkinson und Beckett, 1968). Methylephedrin wird zu Ephedrin und zu Norephedrin metabolisiert (Wilkinson und Beckett, 1968).

Ephedrin wird primär unverändert (55–75 %) mit einer Halbwertszeit von 3–6 h mit dem Urin ausgeschieden (95 % der oralen Dosis innerhalb von 24 h). Die Ausscheidung ist abhängig vom pH-Wert des Urins. Alkalischer Urin reduziert die Elimination auf 20–35 % der Dosis. Durch die β-Hydroxygruppe ist aber die pH-Wert-Abhängigkeit im Vergleich zu Amphetaminen reduziert und die metabolische Stabilität erhöht. Norephedrin wird hauptsächlich unverändert ausgeschieden (CANTOX, 2000; Haller et al., 2002; Wilkinson und Beckett, 1968). Kinder scheiden Ephedrin schneller aus (CANTOX, 2000). Ephedrin geht in die Muttermilch über (CANTOX, 2000).

14.2.10.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Eine Vorhersage über das Wirkspektrum, Wirkstärke und Wirkdauer von Produkten mit *Ephedra*-alkaloidhaltigem Ephedrakraut ist schwer möglich, aufgrund des variablen Alkaloidgehalts und der variablen Alkaloidzusammensetzung. Die einzelnen Bestandteile wirken gleich- oder gegensinnig, unterschiedlich lang und zum Teil konkurrieren sie um den gleichen Rezeptor (HagerDIGITAL, 2008).

Ephedrin ist ein orales Sympathomimetikum, welches sowohl α- als auch β-Adrenorezeptoren stimuliert (HagerDIGITAL, 2008). Das heißt, es wirkt auf verschiedene Organsysteme im menschlichen Körper. Dazu zählen Herz und Blutgefäße (Beschleunigung des Pulses und Erhöhung des Blutdrucks), die Atemwege (Bronchiodilatation), das Nervensystem (Stimulierung) und die Leber (Glykogenolyse und Glukoneogenese). Ephedrin wirkt länger als Epinephrin, seine Wirkung auf das kardiovaskuläre System ist geringer ausgeprägt, die auf das zentrale Nervensystem stärker (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000). Periphere Wirkungen von Ephedrin werden zum Teil vermittelt durch die Freisetzung von Norepinephrin, zum Teil aber auch direkt über Rezeptoren. Durch die Depletion der Norepinephrin-Speicher kommt es zu einer Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) gegenüber Ephedrin (WHO, 1999).

Die Toxizität von Ephedrin basiert auf einer Überstimulierung des adrenergen Systems (CANTOX, 2000). Symptome einer Intoxikation mit Ephedrin sind Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, psychische Alterationen, Tremor der Hände, zentrale und myogene Tachykardie, Blutdruckanstieg, Extrasystolie, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Durst, Probleme beim Wasserlassen, Muskelschwäche, Fieber, illusionäre Verkennungen, optische und akustische Halluzinationen, Krämpfe, Hyperthermie, Herz- und Kreislaufkollaps und Atemlähmung (Rote Liste, 2003; CANTOX, 2000). Sehr hohe Dosen (>1.700 mg/d über Jahre) können Psychosen induzieren (Herridge und a'Brook, 1968). Eine längere Anwendung kann zu einer Abhängigkeit führen (WHO, 1999).

Tabelle 14.3: Ephedrinkinetik nach Aufnahme von *Ephedra*-haltigen Produkten (– – Ma-Huang allein, + – *Ephedra*-Produkt in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen, E – Ephedrin, n – untersuchte Probanden)

Ephedrin mg		Ephedrinquelle	n	C_{max} ng/ml	t_{max} h	AUC ng*h/ml	$t_{1/2}$ h	CL/F L/h	Referenz
19,4	–	Ma-Huang	12	81	3,9	798	5,2	24,3	(White et al., 1997)
17,3	+	Ma-Huang-Extrakt	8	64	2,4	759	6,1		(Haller et al., 2002)
20,2[133]	+	Ma-Huang	16	131	8	1.795	5,9	24,3	(Haller et al., 2005)
20[9]	+	*Ephedra*-Extrakt	16	140	8	1.922	6,3	23	(Haller et al., 2005)
27	+	Ma-Huang	10	100	2,7	1.134	6,5	25,5	(Gurley et al., 1998)
25,6	+	Ma-Huang	10	86	2,6	828	4,9	34	(Gurley et al., 1998)
23,6	+	Ma-Huang	10	73	3,1	746	4,9	34	(Gurley et al., 1998)
20	E		12	74	1,7	638	5,7	28,7	(Pickup et al., 1976)
22	E		12	79	1,8	814	6,8	23,3	(Pickup et al., 1976)
25	E		10	87	2,8	909	5,4	28,5	(Gurley et al., 1998)
50	E		6	168	2,1	112	9,4	27,6	(Strömberg et al., 1992)
50	E		16	138	2	778	7,1		(Berlin et al., 2001)

[133] jeweils zwei aufeinanderfolgende Dosen

Die Aktivität von Pseudoephedrin ist vergleichbar mit der von Ephedrin, die hypertensiven und zentralstimulierenden Wirkungen sind aber schwächer (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000; WHO, 1999). Auch die anderen *Ephedra*-Alkaloide wirken auf das Herz-Kreislauf-System und auf die Atemwege, sie unterscheiden sich aber in ihrer Wirkstärke (CANTOX, 2000).

Es gibt keine klare Beziehung des Plasmalevels von Ephedrin und spezifischen pharmakologischen Wirkungen. Dies resultiert nicht aus pharmakokinetischen Faktoren, sondern ist vermutlich auf die Tachyphylaxie zurückzuführen (pharmakodynamische Faktoren) (CANTOX, 2000).

14.2.10.2.1 Kardiovaskuläre Wirkungen

Wie Epinephrin stimuliert Ephedrin das sympathische Nervensystem. Dadurch kommt es zur Vasokonstriktion und einer kardialen Stimulierung. Die Pulsfrequenz, das Herzzeitvolumen und der periphere Gefäßwiderstand erhöhen sich und führen zu einem anhaltenden Anstieg des Blutdrucks. Kardiovaskuläre Effekte des Ephedrins persistieren bis zu 10-mal länger als die des Epinephrins. Ephedrin erhöht sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck und den Pulsdruck. Der renale und viszerale Blutfluss ist reduziert, während der Blutfluss in Herz, Gehirn und Muskeln erhöht ist (WHO, 1999). Der systolische Blutdruck erhöht sich durch Saunieren nach der Einnahme von Ephedrin signifikant mehr (Vanakoski et al., 1993), während sportliche Betätigung nach Ephedrineinnahme nicht additiv auf den Blutdruck wirkt (Strömberg et al., 1992). Die Herzfrequenz, welche durch Ephedringabe bereits signifikant gesteigert wird, erhöht sich durch sportliche Betätigung noch weiter (Strömberg et al., 1992).

Kardiovaskuläre Wirkungen von Ephedrin werden als variabel beschrieben (CANTOX, 2000). Diese Aussage ist möglicherweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen. Ephedrin erhöht den Blutdruck etwa 1–2 h nach der Ephedrineinnahme und die Pulsfrequenz erhöht sich maximal nach 5–6 h (Berlin et al., 2001). Ähnliche Ergebnisse werden mit Ma-Huang-haltigen Multipräparaten erzielt (Haller et al., 2002; Haller et al., 2005). In Studien, in denen der Blutdruck über 12 h gemittelt oder unabhängig von der Einnahme gemessen wird, werden diese Effekte nicht gemessen (Boozer et al., 2002; Boozer et al., 2001; Coffey et al., 2004; Hackman et al., 2006; Hioki et al., 2004; White et al., 1997).

14.2.10.2.2 Wirkungen auf die Atemwege

Über die Aktivierung der β-Adrenorezeptoren in der Lunge bewirkt Ephedrin eine Erweiterung der Bronchien durch die Entspannung der bronchialen Muskeln. Diese Wirkung ist weniger stark ausgeprägt als bei Epinephrin, hält aber länger an (WHO, 1999). Pseudoephedrin ist wesentlich weniger wirksam als Ephedrin (Drew et al., 1978).

14.2.10.2.3 Zentralnervöse Wirkungen

Ephedrin stimuliert das zentrale Nervensystem. Dieser Effekt kann für einige Stunden nach oraler Aufnahme anhalten (WHO, 1999). Eine leichte, aber signifikante Stimulierung des zentralen Nervensystems tritt nach 50 mg oral verabreichtem Ephedrin auf (Berlin et al., 2001; CANTOX, 2000). Auch Ephedra (60 mg, in Kombination mit 300 mg Koffein) erhöht die Aufmerksamkeit und verbessert die Stimmung (Williams et al., 2008).

14.2.10.2.4 Metabolische Wirkungen

Produkte, die Ma-Huang oder einen *Ephedra*-Extrakt enthalten, erhöhen signifikant die postprandiale Glukosekonzentration (durch Hemmung der Glukoseaufnahme in Fett- und Skelettmuskelzellen und Förderung der endogenen Glukosebildung) und den Insulinspiegel. Nach der ersten Dosis steigt die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma im Vergleich zum Placebo. Dieser Effekt tritt nach der 2. Dosis nicht mehr auf. Außerdem verringert sich der Kaliumspiegel im Plasma signifikant, die Konzentrationen liegen zum Teil unter den Referenzwerten. Durch Fasten oder Diäten könnte dieser Effekt noch verstärkt werden und so das Risiko für letale Herzrhythmusstörungen, insbesondere in Kombination mit Substanzen mit sympathomimetischer Wirkung, erhöhen (Haller et al., 2005).

14.2.10.2.5 Sonstige Wirkungen

Durch die Aktivierung der α-Adrenorezeptoren der glatten Muskulatur der Blase erhöht sich der Widerstand zum Wasserlassen. Daher wurde Ephedrakraut zur Behandlung von Inkontinenz und nächtlicher Bettnässe eingesetzt (WHO, 1999).

Eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Ephedra(kraut) und Ephedrin (20–150 mg) zur Gewichtsreduktion und zur Verbesserung sportlicher Leistungen ergab ausreichend Hinweise, dass Produkte, die Ephedra(kraut) oder Ephedrin enthalten, kurzzeitig eine moderate Gewichtsreduktion fördern (Shekelle et al., 2003a; Shekelle et al., 2003b). Später publizierte Studien zu Multipräparaten[134] (zwölf Wochen bis neun Monate) bestätigen diese Aussage (Coffey et al., 2004; Greenway et al., 2004; Hackman et al., 2006; Hioki et al., 2004). Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Ephedra die sportliche Leistung fördert (Shekelle et al., 2003a; Shekelle et al., 2003b; Williams et al., 2008).

Es gibt keine Hinweise auf mutagene oder teratogene Effekte (NTP, 2001; WHO, 1999).

14.2.10.2.6 Kontraindikationen/gefährdete Personengruppen

Ephedrakraut bzw. Ephedrin sollte nicht an Patienten mit koronarer Thrombose, Diabetes, Glaukomen, Erkrankungen des Herzens, Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen, eingeschränkter Durchblutung des Gehirns, autonomer Insuffizienz, einem Phäochromozytom, chronischen Angsterkrankungen/psychiatrischen Erkrankungen oder einer vergrößerten Prostata eingesetzt werden (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000; CANTOX, 2000; WHO, 1999). Personen mit verminderter renaler Ausscheidung haben ein erhöhtes Risiko für eine Intoxikation. Neugeborene und gestillte Kinder (können über ihre Mütter exponiert sein) sowie ältere Personen sind weitere Risikogruppen. Personen mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber sympathomimetischen Stimulanzien sollten keine *Ephedra*-alkaloidhaltigen Produkte einnehmen (CANTOX, 2000). Bereits geringe Dosen Ephedrin können bei empfindlichen Personen zu Tremor, Schlafstörungen und Angstzuständen führen (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000). Bei Kindern kann Ephedrin paradoxerweise sedierend wirken (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000).

[134] enthalten Ma-Huang oder Ma-Huang-Konzentrat oder Ephedrakraut oder *Ephedra*-Extrakt

14.2.10.2.7 Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Ephedrakraut und MAO-Hemmern kann zu einer schweren, eventuell tödlichen Hypertonie führen. In Kombination mit Herzglykosiden, Halothanen und anderen Anästhetika erhöht sich das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) und akute pulmonale Ödeme. Zusammen mit Guanethidin (Antihypertonikum und Lokalanästhetikum) können sich die sympathomimetischen Effekte des Ephedrakrauts verstärken. Derivate der Mutterkornalkaloide oder Oxytocin können das Hypertonierisiko erhöhen. Trizyklische Antidepressiva und Beta-Blocker verstärken die kardiovaskulären Wirkungen, die Einstellung eines Diabetes mit Antidiabetika kann durch den hyperglykämischen Effekt erschwert werden. Antazida und Substanzen, die den pH-Wert des Urins verändern, können Absorption und Ausscheidung von *Ephedra*-Alkaloiden beeinflussen. Corticosteroide und Theophyllin interagieren mit Ephedrin (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000; CANTOX, 2000; WHO, 1999)

Die Wirkungen von Ephedrin werden durch die gleichzeitige Gabe von Koffein verstärkt (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000).

14.2.10.3 Fallberichte

Eine Prüfung von 1.173 im *Special Nutritional Adverse Event Monitoring System* (SN/AEMS) der FDA erfassten und mit der Einnahme von *Ephedra*-alkaloidhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln assoziierten Fälle zeigte bei 98 % das Fehlen wesentlicher Daten. Daher wurden 121 Fälle, die als ausreichend dokumentiert angesehen wurden, für eine genauere Prüfung ausgewählt (CANTOX, 2000). Etwa 84 % der betroffenen Personen konsumierten weniger als 150 mg *Ephedra*-Alkaloide. Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen passen zu den beworbenen Wirkungen und dem bekannten pharmakologischen Profil der *Ephedra*-Alkaloide. 36 % der unerwünschten Wirkungen betreffen das Nervensystem und 30 % das Herz-Kreislauf-System. 70 % der 121 betrachteten Personen nahmen gleichzeitig andere Präparate zu sich (Antidepressiva, Koffein, Nikotin, weitere Nahrungsergänzungsmittel). Schwere unerwünschte Wirkungen traten bei 47 Fällen auf, darunter sind 15 Schlaganfälle bzw. Fälle mit Symptomen eines Schlaganfalls, 13 Krampfanfälle, 15 Fälle mit Herzstillstand und zwei Personen, die kollabierten. Schwere Nebenwirkungen traten nur bei Multipräparaten auf. Insgesamt starben acht Menschen (ein Autounfall, sechs durch kardiovaskuläre Ursachen, eine Fehlgeburt). Schwere unerwünschte Wirkungen traten auch bei Personen (n=8) auf, die keine bereits vorhandenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen hatten oder gleichzeitig keine anderen Produkte einnahmen (CANTOX, 2000).

Die Auswertung von 140 an die FDA geschickten Fallberichte zu unerwünschten Wirkungen von *Ephedra*-alkaloidhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln ergab, dass 43 Fälle sicher oder wahrscheinlich mit der Einnahme dieser Produkte assoziiert sind. Diese Fälle betreffen vor allen das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem. Dies hatte drei Todesfälle und sieben dauerhafte gesundheitliche Schädigungen zur Folge (Haller und Benowitz, 2000).

Von 926 Fällen (1995–1997) aus der Datenbank für die Erfassung von Nebenwirkungen der FDA (*Adverse Reaction Monitoring System*), die möglicherweise mit toxischen Wirkungen von Ma-Huang assoziiert sind, wurden 37 Fälle identifiziert, bei denen schwere kardiovaskuläre Komplikationen aufgetreten sind (16 Schlaganfälle, zehn Herzinfarkte, elf plötzlicher Tod). Es besteht ein zeitlicher (aber kein kausaler) Zusammenhang. In 36 von 37 Fällen wurden die Produkte entsprechend den Herstellervorgaben eingenommen (Samenuk et al., 2002).

Von 1.820 Fallberichten der MedWatch-Akten der FDA und 15.951 Fallberichten eines Herstellers von *Ephedra*-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln konnten insgesamt 284 Fälle mit

schweren unerwünschten Wirkungen identifiziert werden, die ausreichend Evidenz lieferten für eine detaillierte Prüfung. Demnach konnte die Einnahme von Ephedra mit zwei Todesfällen, drei Herzinfarkten, neun Schlaganfällen, drei Krampfanfällen und fünf psychiatrischen Fällen in Verbindung gebracht werden. Mit der Einnahme von Ephedrin waren drei Todesfälle, zwei Herzinfarkte, zwei Schlaganfälle, ein Krampfanfall und drei psychiatrische Fälle assoziiert (Shekelle et al., 2003a; Shekelle et al., 2003b).

Zwölf von 14 Firmen, die *Ephedra*-alkaloidhaltige Nahrungsergänzungsmittel verkauften und an einer Befragung teilnahmen, verwendeten Warnhinweise auf ihrer Verpackung. Diese beinhalteten Warnungen vor der Einnahme durch Kinder, Schwangere, Stillende, Personen mit Erkrankungen (siehe Kontraindikationen), vor Wechselwirkungen und Dosierungen über der Empfehlung. Ebenso wird beim Auftreten von Herzklopfen, Schwindel, schweren Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit oder ähnlichen Symptomen empfohlen, die Anwendung zu unterbrechen und einen Arzt aufzusuchen (AHPA, 2000).

Trotzdem traten bei ca. zwei von einer Millionen Personen, die solche Produkte einnahmen, schwere unerwünschte Wirkungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Krampfanfall, Tod oder Verletzungen, welche eine ärztliche Behandlung erforderlich machten) auf, die mit der Einnahme in Verbindung stehen könnten (AHPA, 2000). Weniger schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden bei dieser Befragung nicht erfasst.

Zwischen 1993 und 2002 wurden unerwünschte Wirkungen von pflanzlichen Produkten im Toxic Exposure Surveillance System (USA) erfasst. Betrachtet man die Fälle, welche mit moderaten und schweren Wirkungen assoziiert sind, entfallen 15 % (n=649) auf *Ephedra*-Monopräparate, 66 % (n=2.855) auf Ephedra in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen und 3 % (n=117) auf Kombinationspräparate ohne Ephedra (Woolf et al., 2005).

Eine Studie untersuchte schwere Nebenwirkungen (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) bei Personen, die ein Ephedrin/Koffein-Kombinationspräparat zwischen 1985 und 2002 verschrieben bekommen haben (n=257.364). Das rezeptpflichtige Präparat enthält 20 mg synthetisches Ephedrin und 200 mg Koffein und es wurden 1–3 Tabletten pro Tag empfohlen. Es konnte kein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen gefunden werden. Diese Studie untersuchte nur schwere Nebenwirkungen (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) eines Produktes mit einer definierten Ephedrin-Konzentration, die ärztlich betreut wurden. In Nahrungsergänzungsmitteln sind variable *Ephedra*-Alkaloid-Konzentrationen, oft in Kombination mit weiteren aktiven Inhaltsstoffen, zu finden. Ein verzögertes Auftreten schwerer Nebenwirkungen (z.B. vermittelt durch die hypertonen Effekte) können die Autoren nicht ausschließen (Hallas et al., 2008).

Publizierte Fallberichte zu unerwünschten Wirkungen von *Ephedra*-alkaloidhaltigen Produkten lassen sich unterteilen in spontane unerwünschte Wirkungen, die nicht mit einer erhöhten Dosis assoziiert sind, und Fälle, in denen wesentlich höhere Mengen als empfohlen und über einen langen Zeitraum eingenommen wurden (CANTOX, 2000). Durch langen Konsum und hohe Dosen Ephedrin-haltiger Produkte können Psychosen auftreten. Hohe Ephedrin-Dosen sind ebenfalls mit zerebrovaskulären und kardiovaskulären Effekten verbunden und eine chronische Einnahme von Ephedrin ist mit Nierensteinen assoziiert. Todesfälle, die mit der Einnahme von *Ephedra*-Alkaloiden assoziiert sind, wurden beschrieben (CANTOX, 2000).

14.2.10.4 Nebenwirkungen in klinischen Studien

Eine Meta-Analyse von Studien zur Sicherheit von Ephedra(kraut) und Ephedrin (20–150 mg), die zur Gewichtsreduktion und zur Förderung der sportlichen Leistung eingenommen wurden, ergab ein signifikant erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen um das 2,2–3,6-Fache für psychische Symptome (Ängstlichkeit, Schwindel, Euphorie), für autonome Hyperaktivität (Tremor, Schlafstörungen, verstärktes Schwitzen), für Symptome des oberen Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen) und für Herzklopfen. Etwa 20–30 % der Studienteilnehmer waren davon betroffen. Die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die mit einer Häufigkeit von weniger als 1:1.000 auftreten, kann durch diese Meta-Analyse nicht abgeschätzt werden (Shekelle et al., 2003a; Shekelle et al., 2003b).

***In-vitro*- und Tierstudien** zeigen keinen Hinweis auf ein genotoxisches/mutagenes Potential von *Ephedra*-alkaloidhaltigen Extrakten (NTP, 2001; WHO, 1999).

14.2.11 Risikocharakterisierung

Ephedra-Alkaloide haben ein bekanntes und gut beschriebenes Gefahrenpotential aufgrund ihrer pharmakologischen Wirksamkeit. Es gibt keinen Hinweis, dass Matrixeffekte des Pflanzenmaterials diese Wirkungen reduzieren. Die unterschiedlichen Alkaloidmengen und deren variable Zusammensetzung erhöhen das Risiko für Vergiftungen. Diese inkonsistente Zusammensetzung findet sich auch in vielen *Ephedra*-alkaloidhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln. Meist wird nicht die verwendete *Ephedra*-Art angegeben, sondern von Ma-Huang oder Ephedra geschrieben. Ma-Huang sind die überirdischen Teile von *Ephedra sinica*, *Ephedra equisetina*, *Ephedra intermedia*, es werden aber auch *Ephedra minuta*, *Ephedra distachya* und *Ephedra gerardinana* als Ma-Huang eingesetzt (Abourashed et al., 2003). Die relative Zusammensetzung der *Ephedra*-Alkaloide in diesen Arten variiert erheblich (Tabelle 14.2). Die angegebenen und gemessenen Alkaloidkonzentrationen von untersuchten Nahrungsergänzungsmitteln liegen zum Teil im Bereich pharmakologisch verwendeter Mengen (Baker et al., 2003; Gurley et al., 2000; Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1991). Werden Dosierungsempfehlungen basierend auf dem Ephedringehalt gemacht, kann es leicht zu Überdosierungen kommen, da dieser bezogen auf den Gesamtalkaloidgehalt sehr variabel sein kann (Mehendale et al., 2004). Zum Teil werden Ephedrin und *Ephedra*-Alkaloide synonym verwendet (Boozer et al., 2002; Shekelle et al., 2003b).

Wechselwirkungen mit in *Ephedra*-alkaloidhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln häufig verwendetem Koffein sind bekannt. Der Einfluss von Koffein auf das Risiko von unerwünschten Wirkungen durch *Ephedra*-Alkaloide kann nicht abgeschätzt werden, da in zu wenigen Studien *Ephedra*-alkaloidhaltiges Ephedrakraut oder Ephedrin allein untersucht wurden (Shekelle et al., 2003a; Shekelle et al., 2003b). Die Arbeit von Woolf et al. (2005) deutet auf ein erhöhtes Risikopotential von Multipräparaten im Vergleich zu Monopräparaten, die Daten könnten aber auch nur die Präsenz solcher Produkte auf dem Markt widerspiegeln.

Gerade Diäten und sportliche Betätigung, die mit den Indikationen für die Einnahme *Ephedra*-alkaloidhaltiger Produkte assoziiert sind, verstärken einige Wirkungen von *Ephedra*-Alkaloiden und erhöhen so das Risiko (Haller et al., 2005; Strömberg et al., 1992). Es wird angemerkt, dass die Indikation einer Gewichtsabnahme durch *Ephedra*-alkaloidhaltige Nahrungsergänzungsmittel der Arzneimitteldefinition hinsichtlich des Zweckes und der Wirkung genügt. Die Tachyphylaxie (Toleranzentwicklung gegenüber den Wirkstoffen) kann zu einer vorhersehbaren, nicht bestimmungsgemäßen Dosiserhöhung führen. Eine über die Empfehlung hinausgehende Dosiserhöhung ist auch aufgrund bestimmter Wirkungen (Stimmungsaufhellung, erhöhte Aufmerksamkeit) bekannt (Herridge und a'Brook, 1968). Eine höhere

Aufnahme von *Ephedra*-Alkaloiden ist auch durch eine kombinierte Einnahme verschiedener Produkte (Nahrungsergänzungsmittel, Arzneimittel) möglich. Wenngleich auf manchen *Ephedra*-alkaloidhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln Warnhinweise stehen, welche die Anwendung auf einen bestimmten Zeitraum (bis max. zwölf Wochen) beschränken (Baker et al., 2003), ist aufgrund der Indikation vorhersehbar, dass diese Produkte länger eingenommen werden.

Es gibt Menschen, die empfindlicher auf *Ephedra*-Alkaloide reagieren (Meyler's Side Effects of Drugs, 2000). Die Analyse von Fallberichten zeigt, dass es auch ohne Vorerkrankungen bei empfohlenen Dosierungen bei jungen Menschen zu schwerwiegenden *Ephedra*-Alkaloid-assoziierten Schäden kam. Selbst Warnhinweise, wie sie von einigen Firmen verwendet wurden, haben nicht ausgereicht, um schwere unerwünschte Wirkungen zu verhindern (AHPA, 2000). Diese treten zwar sehr selten auf, sind aber aufgrund ihres lebensbedrohlichen Charakters für ein Lebensmittel nicht tragbar.

CANTOX (2000) und einige Autoren schlussfolgern aus klinischen Studien, dass die Einnahme *Ephedra*-alkaloidhaltiger Produkte sicher sei, da innerhalb der Studien keine schweren unerwünschten Wirkungen aufgetreten sind (Boozer et al., 2002; CANTOX, 2000; Coffey et al., 2004; Greenway et al., 2004; Hackman et al., 2006). Es ist zu berücksichtigen, dass viele Studien nur auf die gewünschten Effekte fokussieren und unerwünschte Wirkungen nicht oder nur am Rande erfassen. In den Studien wurden auch klare Ausschlusskriterien verwendet (z.B. Hypertonie, Diabetes, Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente, psychische, somatische, endokrine Erkrankungen). Darüber hinaus wurden die Produkte unter kontrollierten Bedingungen eingenommen. In manchen Studien haben einige Probanden aufgrund der unerwünschten Wirkungen (z.B. Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindel) die Teilnahme abgebrochen. Die in einigen Studien in der behandelten Gruppe signifikant häufiger aufgetretenen unerwünschten Wirkungen (Mundtrockenheit, Übelkeit, Schlafstörungen, Sodbrennen, Kopfschmerzen, Herzklopfen) werden nicht bei der Beurteilung der Sicherheit berücksichtigt (Mehendale et al., 2004). Zum Teil ist das Studiendesign nicht geeignet, Risikofaktoren zu erfassen (siehe „Die Aktivität von Pseudoephedrin ist vergleichbar mit der von Ephedrin, die hypertensiven und zentralstimulierenden Wirkungen sind aber schwächer“ [Meyler's Side Effects of Drugs, 2000; WHO, 1999]). Auch die anderen *Ephedra*-Alkaloide wirken auf das Herz-Kreislauf-System und auf die Atemwege, sie unterscheiden sich aber in ihrer Wirkstärke (CANTOX, 2000).

Es gibt keine klare Beziehung des Plasmalevels von Ephedrin und spezifischen pharmakologischen Wirkungen. Dies resultiert nicht aus pharmakokinetischen Faktoren, sondern ist vermutlich auf die Tachyphylaxie zurückzuführen (pharmakodynamische Faktoren) (CANTOX, 2000).

14.2.11.1 Kardiovaskuläre Wirkungen

In zwei Arbeiten treten diese unerwünschten Wirkungen nur in den ersten vier Wochen auf (Astrup et al., 1992; Molnar et al., 2000). In einer Studie wurden Entzugserscheinungen nach einer Behandlung mit 20 mg Ephedrin über 24 Wochen erfasst. Der Entzug von Ephedrin als Monopräparat verstärkt signifikant das Hungergefühl. Der Entzug von Ephedrin in Kombination mit Koffein führt zu signifikant mehr Kopfschmerzen und Müdigkeit (Astrup et al., 1992).

Daten zur Bewertung von *Ephedra*-alkaloidhaltigem Ephedrakraut liegen nur für Nahrungsergänzungsmittel vor. Diese enthalten in der Regel weitere aktive Inhaltsstoffe, sodass die Wirkungen nicht in jedem Fall ausschließlich *Ephedra*-alkaloidhaltigem Ephedrakraut zuzuschreiben sind. Allerdings entsprechen Wirkungen und unerwünschte Wirkungen dem pharmakologischen Profil der *Ephedra*-Alkaloide.

Wesentliche Grundlage der Bewertung sind die Fallbeschreibungen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Fälle in den verschiedenen Auswertungen mehrfach auftauchen. Die Berücksichtigung von Fallbeschreibungen, die nur eine zeitliche, aber keine kausale Assoziation zulassen, ist nicht unumstritten, die beschriebenen Wirkungen sind aber plausibel.

14.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Risiken von *Ephedra*-alkaloidhaltigem Ephedrakraut sind von der arzneilichen Anwendung und der in den USA mittlerweile verbotenen Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel bekannt. Schwere unerwünschte und zum Teil lebensbedrohliche Wirkungen sind mit der Einnahme *Ephedra*-alkaloidhaltiger Nahrungsergänzungsmittel assoziiert. Aufgrund der beschriebenen Risiken wird empfohlen, *Ephedra*-alkaloidhaltiges Ephedrakraut in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

14.4 Referenzen

Abourashed EA, El Alfy AT, Khan IA, Walker L (2003). *Ephedra* in perspective – a current review. Phytother Res. 17: 703–712.

Adams JD Jr., Garcia C (2006). Women's health among the Chumash. Evid Based Complement Alternat Med. 3: 125–131.

AHPA (2000). *Ephedra* – Survey Results: 1995–1999. Erstellt durch Arthur Andersen für The American Herbal Products Association.

Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F (1992). The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 16: 269–277.

Baker JI, Zhang X, Boucher TA, Keyler DE (2003). Investigation of quality in ephedrine-containing dietary supplements. J Herb Pharmacother. 3: 5–17.

Berlin I, Warot D, Aymard G, Acquaviva E, Legrand M, Labarthe B, Peyron I, Diquet B, Lechat P (2001). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 57: 447–455.

BfArM (2007). Unterstellung von *Ephedra* unter die Grundstoffüberwachung. http://www.bfarm.de/cln_042/nn_424276/DE/Bundesopiumstelle/Grundstoffe/bekannt/Ephedra.html__nnn=true (Stand: 23.03.2010).

Blanck HM, Khan LK, Serdula MK (2001). Use of nonprescription weight loss products: results from a multistate survey. JAMA. 286: 930–935.

Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R, Meredith T (2002). Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 26: 593–604.

Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL (2001). An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. Int J Obes Relat Metab Disord. 25: 316–324.

CANTOX (2000). Safety Assessment and Determination of a Tolerable Upper Limit for Ephedra. erstellt durch CANTOX Health Services International für Council For Responsible Nutrition.

Coffey CS, Steiner D, Baker BA, Allison DB (2004). A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing ephedrine, caffeine, and other ingredients from

herbal sources for treatment of overweight and obesity in the absence of lifestyle treatment. Int J Obes Relat Metab Disord. 28: 1411–1419.

Cui JF, Zhou TH, Zhang JS, Lou ZC (1991). Analysis of Alkaloids in Chinese *Ephedra* Species by Gas Chromatographic Methods. Phytochemical Analysis. 2: 116–119.

Drew CD, Knight GT, Hughes DT, Bush M (1978). Comparison of the effects of D-(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. Br J Clin Pharmacol. 6: 221–225.

EFSA (2009). EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/280rax1.pdf (Stand: 23.03.2010).

FDA (2004). Final Rule Declaring Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids Adulterated Because They Present an Unreasonable Risk. Federal Register. 69: 6787–6854.

FDA (2006). FDA Statement on Tenth Circuit's Ruling to Uphold FDA Decision Banning Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids. http://web.archive.org/web/20071223102202/www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01434.html (Stand: 23.03.2010).

Greenway FL, De Jonge L, Blanchard D, Frisard M, Smith SR (2004). Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. Obes Res. 12: 1152–1157.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA (2000). Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. Am J Health Syst Pharm. 57: 963–969.

Gurley BJ, Gardner SF, White LM, Wang PL (1998). Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra* sinica (ma huang). Ther Drug Monit. 20: 439–445.

Hackman RM, Havel PJ, Schwartz HJ, Rutledge JC, Watnik MR, Noceti EM, Stohs SJ, Stern JS, Keen CL (2006). Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. Int J Obes (Lond). 30: 1545–1556.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Hallas J, Bjerrum L, Stovring H, Andersen M (2008). Use of a prescribed ephedrine/caffeine combination and the risk of serious cardiovascular events: a registry-based case-crossover study. Am J Epidemiol. 168: 966–973.

Haller CA, Benowitz NL (2000). Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med. 343: 1833–1838.

Haller CA, Jacob P, Benowitz NL (2005). Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. Clin Pharmacol Ther. 77: 560–571.

Haller CA, Jacob P, III, Benowitz NL (2002). Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. Clin Pharmacol Ther. 71: 421–432.

Henry KL, Edwards RW, Oetting ER (2007). Use of ephedra among rural-dwelling U.S. adolescents. Subst Use Misuse. 42: 949–959.

Herridge CF, a'Brook MF (1968). Ephedrine psychosis. Br Med J. 2: 160.

Hioki C, Yoshimoto K, Yoshida T (2004). Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. Clin Exp Pharmacol Physiol. 31: 614–619.

Kitani Y, Zhu S, Omote T, Tanaka K, Batkhuu J, Sanchir C, Fushimi H, Mikage M, Komatsu K (2009). Molecular analysis and chemical evaluation of ephedra plants in Mongolia. Biol Pharm Bull. 32: 1235–1243.

Kommission E des Bundesgesundheitsamtes (17.01.1991). Ephedrae herba (Ephedrakraut). Bundesanzeiger 11.

Lake, OA, Slijkhuis, C, Maas, WF, van Vliet, MEA, de Kaste, D, Verdonk-Kleinjan, W (2001). Quality and safety of products containing *Ephedra* Herba on the Dutch market – RIVM Report 670220001/2001.
http://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/9642/1/670220001.pdf (Stand: 23.03.2010).

Long C, Kakiuchi N, Zhong G, Mikage M (2005). Survey on resources of *Ephedra* plants in Xinjiang. Biol Pharm Bull. 28: 285–288.

Mehendale SR, Bauer BA, Yuan CS (2004). *Ephedra*-containing dietary supplements in the US versus ephedra as a Chinese medicine. Am J Chin Med. 32: 1–10.

Meyler's Side Effects of Drugs (2000). 1. Auflage. Elsevier, Amsterdam.

Molnar D, Torok K, Erhardt E, Jeges S (2000). Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord. 24: 1573–1578.

NCCAM (2004). *Ephedra* – Consumer Advisory.
http://nccam.nih.gov/news/alerts/ephedra/pdf/ephedra.pdf (Stand: 23.03.2010).

NCCAM (2008). *Ephedra* – Herbs at a Glance.
http://nccam.nih.gov/health/ephedra/D336_Herbs.pdf (Stand: 23.03.2010).

NTP (2001). Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids. erstellt durch Technical Resources International, Inc. to support chemical nominations under contract no. N02-CB-07007 (10/01) für NCI.
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/ephedrinealkaloids.pdf (Stand: 23.03.2010).

Pickup ME, May CS, Ssendagire R, Paterson JW (1976). The pharmacokinetics of ephedrine after oral dosage in asthmatics receiving acute and chronic treatment. Br J Clin Pharmacol. 3: 123–134.

Rote Liste (2003). Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main.

Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, Estes NA, III (2002). Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. Mayo Clin Proc. 77: 12–16.

Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, Rhodes SL, Jungvig L, Gagne J (2003b). Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. JAMA. 289: 1537–1545.

Shekelle, P, Morton, S, Maglione, M, Hardy, M, Mojica, W, Suttorp, M, Rhodes, S, Hilton, L, Gagne, J (2003a). *Ephedra* and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance Enhancement: Clinical Efficiency and Side Effects. Nr. 76. Erstellt durch Southern California Evidence-based Practive Center, RAND für U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality.

Strömberg C, Vanakoski J, Olkkola KT, Lindqvist A, Seppala T, Laitinen LA (1992). Exercise alters the pharmacokinetics of midazolam. Clin Pharmacol Ther. 51: 527–532.

Trujillo WA, Sorenson WR (2003). Determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements and botanicals by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: collaborative study. J AOAC Int. 86: 657–668.

United States National Library of Medicine (2008). ChemIDplus Advanced. http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp (Stand: 23.03.2010).

USDA-ARS GRIN Taxonomy (2010). Ephedra. http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/splist.pl?4296 (Stand: 23.03.2010).

USDA-NRCS (2006a). Gray *Ephedra* - *Ephedra* nevadensis S. Watson. http://plants.usda.gov/plantguide/pdf/cs_epne.pdf (Stand: 23.03.2010a).

USDA-NRCS (2006b). Green *Ephedra* - Ephdra viridis Cov. http://plants.usda.gov/plantguide/pdf/cs_epvi.pdf (Stand: 23.03.2010b).

Vanakoski J, Stromberg C, Seppala T (1993). Effects of a sauna on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and ephedrine in healthy young women. Eur J Clin Pharmacol. 45: 377–381.

White LM, Gardner SF, Gurley BJ, Marx MA, Wang PL, Estes M (1997). Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra* sinica) in normotensive adults. J Clin Pharmacol. 37: 116–122.

WHO. Herba Ephedrae. In: WHO (1999). WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume 1. Geneva.

Wilkinson GR, Beckett AH (1968). Absorption metabolism and excretion of the ephedrines in man. I. The influence of urinary pH and urine volume output. J Pharmacol Exp Ther. 162: 139–147.

Williams AD, Cribb PJ, Cooke MB, Hayes A (2008). The effect of ephedra and caffeine on maximal strength and power in resistance-trained athletes. J Strength Cond Res. 22: 464–470.

Woolf AD, Watson WA, Smolinske S, Litovitz T (2005). The severity of toxic reactions to ephedra: comparisons to other botanical products and national trends from 1993–2002. Clin Toxicol (Phila). 43: 347–355.

Zhang JS, Tian Z, Lou ZC (1989). [Quality evaluation of twelve species of Chinese *Ephedra* (ma huang)]. Yao Xue Xue Bao. 24: 865–871.

15 *Datura* L. und *Brugmansia* L. (*Datura*- und *Brugmansia*-Arten)

15.1 Ergebnis

Bereits die Aufnahme geringer Mengen an Pflanzenmaterial von *Datura*- und *Brugmansia*-Arten können schwere Intoxikationen hervorrufen und in größeren Mengen zum Tod führen. Aufgrund der beschriebenen Risiken wird empfohlen, *Datura*- und *Brugmansia*-Arten in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

15.2 Stellungnahme

15.2.1 Identität der Pflanze (HagerDIGITAL, 2008; Griffin und Lin, 2000; Mace et al., 1999)

- Familie: *Solanaceae* (Nachtschattengewächse)
- Gattungen: *Datura* L. und *Brugmansia* L. (In der Literatur werden *Brugmansia*-Arten manchmal der Gattung *Datura* L. untergeordnet.)

15.2.1.1 Datura L.

- Arten: etwa 20 Arten, die in vier Sektionen eingeteilt werden:
  Stramonium BERNH., *Dutra* BERNH., *Ceratocaulis* BERNH., *Discolor*
  Beispiele:
  – *Datura stramonium* L. (Weißer Stechapfel, engl.: thorn apple, jimsonweed)
  – *Datura metel* L. („Dutra“, engl.: Hindu datura)
  – *Datura innoxia* MILL. (syn. *Datura meteloides*, „toloache“)
  – *Datura ferox* L.
- gebräuchliche Bezeichnungen: Stechapfel
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: ganze Pflanze
- geographische Herkunft: Zentralamerika, Südwesten der USA
- Anbau- und Erntebedingungen: Wildvorkommen und Anbau von *Datura*-Arten aus den Sektionen *Stramonium* und *Dutra* in Ländern gemäßigter und heißer Klimate als Industriedrogen zur Gewinnung von Atropin und Scopolamin, z.B. *Datura innoxia* und *Datura ferox* (Teuscher und Lindequist, 2010)

15.2.1.2 Brugmansia L.

- Arten: etwa acht Arten
  Beispiele:
  – *Brugmansia arborea* (L.) Lagerh. (Baumengelstrompete)
  – *Brugmansia aurea* L.
  – *Brugmansia x candida* Pers.
  – *Brugmansia sanguinea* (Ruiz & Pav.) D. Don
  – *Brugmansia suaveolens* (Humb. & Bonpl ex Willd.) Bercht. & C. Presl.
- gebräuchliche Bezeichnungen: Engelstrompeten; engl.: angel’s trumpet
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: ganze Pflanze
- geographische Herkunft: Südamerika

- Anbau- und Erntebedingungen: Wildvorkommen, teilweise Kultivierung, vor allem von *Brugmansia sanguinea* in Ecuador zur Gewinnung von Scopolamin aus jungen Blättern bei monatlicher Ernte der nachgewachsenen Blätter

15.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Nahrungsmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

15.2.3 Chemische Zusammensetzung

Kennzeichnend für die Gattungen *Datura* und *Brugmansia* sind Gemische von Tropanalkaloiden wie L-Hyoscyamin und L-Scopolamin (L-Hyoscin) (Tabelle 15.1). Bei der Isolierung von L-Hyoscyamin sowie bereits bei der Trocknung der Pflanzen nach der Ernte entsteht Atropin durch Racemisierung (Möbus et al., 1999; Seeger und Neumann, 1986). Tropanalkaloide sind Ester des Tropanols mit verschiedenen Säuren und werden vor allem von Blütenpflanzen aus der Familie der Nachtschattengewächse synthetisiert (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; John et al., 2010).

Tabelle 15.1: Ausgewählte Tropanalkaloide mit CAS[135]-Nummer

Trivialname	Synonyme	Summenformel	CAS
Atropin	DL-Hyoscyamin, DL-Tropyltropat	$C_{17}H_{23}NO_3$	51-55-8
L-Hyoscyamin	L-Tropyltropat, Daturin	$C_{17}H_{23}NO_3$	101-31-5
L-Scopolamin	L-Hyoscin, L-6,7-Epoxytropintropat	$C_{17}H_{21}NO_4$	51-34-3

In Blättern und Samen kommen als Hauptalkaloide meist L-Hyoscyamin oder Scopolamin vor (HagerDIGITAL, 2008). In Wurzeln und Blüten findet man komplexere Gemische von Tropinestern und Estern weiterer Tropanderivate sowie Hygrine (HagerDIGITAL, 2008). Als Nebenalkaloide kommen unter anderem Apoatropin, Belladonnin, Meteloidin und Tigloidin vor (Teuscher und Lindequist, 2010). In drei Varietäten von *Datura stramonium* wurden beispielsweise 25 verschiedene Tropanalkaloide identifiziert (Berkov et al., 2006). Der Alkaloidgehalt einer Pflanze variiert je nach Jahr, zwischen den Pflanzen, in den verschiedenen Pflanzenorganen und auch im Verlauf der Vegetationsperiode (HagerDIGITAL, 2008; CDC, 1995; Cucu und Paun, 1968). Weitere erwähnenswerte Inhaltsstoffe sind Withanolide in verschiedenen Spezies (Evans et al., 1984; Ma et al., 2006; Pan et al., 2007; Siddiqui et al., 2005). Withanolide sind vom Ergostan abgeleitete Steroide, die bisher vorwiegend bei *Solanaceae* nachgewiesen wurden (Teuscher und Lindequist, 2010).

15.2.3.1 *Datura*-Spezies

Europäische *Datura*-Spezies weisen im Mittel einen Gesamtalkaloidgehalt von 0,2–0,8 % auf (Grynkiewicz und Gadzikowska, 2008). Untersuchungen mit *Datura stramonium* und *Datura innoxia* identifizierten Hyoscyamin als Hauptalkaloid (Miraldi et al., 2001; Shah und Khanna, 1965). Der Gehalt an Scopolamin ist relativ gering. Dagegen dominiert bei *Datura ferox* und *Datura metel* das Scopolamin (Abo et al., 1993; Hiraoka et al., 1996; Vitale et al., 1995).

Datura stramonium ist in den warmen Regionen der Welt weit verbreitet (Griffin et al.). Der Gesamtalkaloidgehalt der Pflanze reicht von 0,25–0,7 % (Nogué et al., 1995). Die Samen

[135] Chemical Abstracts Service

von *Datura stramonium* enthalten die meisten Alkaloide (0,4 %), hauptsächlich als Atropin (Al Shaikh und Sablay, 2005), andere Quellen sprechen von bis zu 2 % Tropanalkaloide in den reifen Samen (Grynkiewicz und Gadzikowska, 2008). Zehn Samen enthalten ungefähr 1 mg Atropin (Al Shaikh und Sablay, 2005; Shervette, III et al., 1979). Es lassen sich aber in der Literatur auch Angaben von 6 mg Atropin in 100 Samen von *Datura stramonium* finden (Klein-Schwartz und Oderda, 1984). Eine neuere Publikation identifiziert dagegen die Stängel von *Datura stramonium* und weniger die Samen als das Pflanzenteil mit dem höchsten Alkaloidgehalt (Miraldi et al., 2001). Es wurden Atropingehalte von 0,9 % in den Stängeln junger Pflanzen gemessen, dreimal so viel wie in den Samen (Miraldi et al., 2001). Die Blüten von *Datura stramonium* enthalten 0,20 mg bis 0,65 mg Atropin und Scopolamin je Blüte (Diker et al., 2007; Rodgers Jr. und Von Kanel, 1993).

Datura innoxia ist vor allem in Mexiko heimisch (Griffin und Lin, 2000). Während Untersuchungen in Indien in allen Pflanzenteilen Hyoscyamin bzw. Atropin als Hauptalkaloid identifizierten (Shah und Khanna, 1965), überwog in einer bulgarischen Studie in den Samen von *Datura innoxia* das Scopolamin mit 0,14 % im Vergleich zu einem Anteil von 0,08 % Hyoscyamin (Berkov, 2001). Der Gesamtalkaloidgehalt einer Pflanze (*Datura innoxia*) bleibt im Laufe der Vegetationsperiode bis zu Beginn der Fruchtreife konstant, jedoch nimmt der Scopolamingehalt mit der Zeit ab, während der L-Hyoscyamingehalt ansteigt (Cucu und Paun, 1968). Es wurden Gesamtalkaloidgehalte von 0,32 % in den Samen bis 0,61 % in den Wurzeln gemessen (Shah und Khanna, 1965).

Datura metel kommt vor allem in Asien vor (Griffin und Lin, 2000). Bei Messungen in unterschiedlichen Varietäten von *Datura metel* in Japan wurden Scopolamingehalte zwischen 0,04 % und 0,7 % in Samen, Blüten und Blättern in Bezug auf die Trockenmasse ermittelt (Hiraoka et al., 1996). Dies entsprach bis zu 14,4 mg Scopolamin in 100 Samen, bis zu 4 mg pro Blüte und bis zu 6,1 mg pro Blatt (Hiraoka et al., 1996). Untersuchungen an *Datura metel* in Indien und Nigeria ergaben jahreszeitliche Schwankungen des Gesamtalkaloidgehaltes in den einzelnen Pflanzenteilen (Abo et al., 1993; Karnick und Saxena, 1970). Dabei scheint der Alkaloidgehalt in den regenreichen Monaten am geringsten zu sein (Abo et al., 1993). Weiterhin stellten die Autoren der indischen Studie eine Erhöhung des Alkaloidgehaltes der Samen mit Vermehrung des Chromosomensatzes fest. Auch bei zunehmender Höhenlage des Anbauortes der Pflanzen steigt der Gesamtalkaloidgehalt in allen Pflanzenteilen an (Karnick und Saxena, 1970).

Datura ferox ist vor allem in China verbreitet (Griffin und Lin, 2000). Der Gesamtalkaloidgehalt der Pflanze variiert bezogen auf die Trockenmasse zwischen 0,02 % im Stängel und 0,52 % im Samen (Padula et al., 1976).

15.2.3.2 *Brugmansia*-Spezies

Die Gesamtalkaloidgehalte in *Brugmansia*-Arten machen bis zu 0,55 % bezogen auf die Trockenmasse der Pflanze aus (Bristol et al., 1969). In den meisten *Brugmansia*-Spezies dominiert vor allem in den oberirdischen Teilen Scopolamin als Hauptalkaloid, was gezeigt werden konnte für *Brugmansia arborea* (Shah und Saoji, 1966), *Brugmansia candida* (Bristol et al., 1969), *Brugmansia aurea* und Hybride (El Dabbas und Evans, 1982), *Brugmansia sanguinea* (Evans et al., 1965) sowie weiß blühende *Brugmansia*-Hybriden in Deutschland (Niess et al., 1999).

Der Gesamtalkaloidgehalt von ***Brugmansia arborea*** variiert zwischen 0,16 % im Stängel und 0,43 % in den Blüten, wobei das Verhältnis zwischen Scopolamin und Hyoscyamin/Atropin 2:1 beträgt (Shah und Saoji, 1966).

Bei ***Brugmansia candida*** macht Scopolamin 50–60 % des Gesamtalkaloidgehalts aus (Bristol et al., 1969).

Bei Untersuchungen von ***Brugmansia sanguinea*** konnte ein Scopolaminanteil von bis zu 97 % der Gesamtalkaloide in den Blättern und bis zu 89 % in den Blüten nachgewiesen werden, sodass sich speziell diese Art gut zur industriellen Gewinnung von Scopolamin eignet (Evans et al., 1965).

Analysen der Blüten von ***Brugmansia suaveolens*** in Florida ergaben einen Gehalt von 0,65 mg Scopolamin und 0,2 mg Atropin pro Blüte (McHenry und Hall, 1978). Ein ähnliches Verhältnis ergaben Untersuchungen der Alkaloidgehalte von weißen Hybriden der Engelstrompete in Deutschland, wobei in den Blüten junger Pflanzen viermal höhere Gehalte an Scopolamin als an Hyoscyamin gemessen wurden (Niess et al., 1999). Danach betrug der durchschnittliche Scopolamingehalt einer Blüte 0,79 mg, während der durchschnittliche Hyoscyamingehalt bei 0,15 mg lag. In den Blüten älterer Pflanzen wurden im Mittel 1,56 mg Scopolamin und 0,25 mg Hyoscyamin nachgewiesen (Niess et al., 1999). Höchstwerte von 3 mg Scopolamin pro Blüte wurden ermittelt. Besonders hohe Alkaloidgehalte von 10 mg/g Frischmasse wurden in den Drüsenhaaren der Blüten von *Brugmansia suaveolens* nachgewiesen (Andreola et al., 2008).

15.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen als Lebensmittel bekannt.

Stramoniumblätter (Stramonii foilium) bestehen aus den getrockneten Blättern oder aus den getrockneten Blättern mit blühenden und gelegentlich Früchte tragenden Zweigspitzen von *Datura stramonium* L. und seinen Varietäten. Für die Verwendung als Arzneimittel sollte die Droge mindestens 0,25 % Gesamtalkaloide, berechnet als Hyoscyamin und bezogen auf die bei 100–105 °C getrocknete Droge, enthalten. Eingestelltes Stramoniumpulver (Stramonii pulvis normatus) ist eingestellt auf einen Alkaloidgehalt von 0,23–0,27 %, berechnet als Hyoscyamin und bezogen auf die bei 100–105 °C getrocknete Droge (Europäisches Arzneibuch, 2005).

15.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Bei der Isolierung der Tropanalkaloide durch Laugen sowie bereits beim Trocknen der Pflanzen nach der Ernte racemisiert L-Hyoscyamin zu Atropin (Möbus et al., 1999; Seeger und Neumann, 1986). Scopolamin racemisiert bei Behandlung mit Alkalien zu Atroscin. Es wird durch Säuren und Alkalien leicht zu Tropansäure und Scopolin hydrolysiert (Seeger und Neumann, 1986).

Bei arzneilicher Anwendung sollte die Droge Stramonii foilium vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt werden. Eingestelltes Stramoniumpulver (Stramonii pulvis normatus) sollte ebenfalls vor Licht geschützt und vorsichtig aufbewahrt werden (Europäisches Arzneibuch, 2005).

15.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.
Einen Hinweis auf eine Anwendung als Nahrungspflanze gibt es aus China, wo die Früchte von *Brugmansia arborea* gegessen werden sollen (Hu, 2005).

15.2.7 Andere Verwendungszwecke

15.2.7.1 Traditionelle Anwendung

Im Mittelalter wurden *Datura*-Arten als Hauptbestandteil von Hexenmitteln und als Aphrodisiakum verwendet (Teuscher und Lindequist, 2010). Die starken betäubenden Eigenschaften waren Ursache für die Nutzung in Drogenzubereitungen für kultische Handlungen und medizinische Eingriffe. Bei den Tarahumara-Indianern ist *Datura innoxia* Bestandteil eines bierähnlichen Getränks, das aus fermentierten Maiskeimlingen hergestellt und beispielsweise bei Heilungszeremonien getrunken wird (Teuscher und Lindequist, 2010; Washburne, 1968).

In der traditionellen Heilkunde dient die Droge zur Behandlung von Asthma, Keuchhusten, Bronchitis, Rheumatismus und zur Schmerzbehandlung.

In der Traditionellen chinesischen Medizin wird *Datura* beispielsweise bei Asthma, Bronchitis und zur Schmerzlinderung eingesetzt (Chang et al., 1999). In Südwest-Nigeria wird *Datura metel* bei Entzündung und Rheumatismus angewandt (Alebiowu et al., 2007). In Israel trinken Beduinen den Sud der Blätter von *Datura innoxia* bei Durchfall. Die getrockneten Blätter von *Datura metel* sowie von *Datura stramonium* werden bei Asthmabeschwerden geraucht (Dafni und Yaniv, 1994). In Mexiko wird *Datura* von indianischen Yaqui-Frauen zur Linderung der Geburtsschmerzen verwendet (Wagner und Keim, 2009). Die Azteken sollen *Datura*-Zubereitungen als Zäpfchen zur Fiebersenkung verabreicht haben (de Smet, 1983).

Aufgrund der bronchienerweiternden Wirkung (Charpin et al., 1979) fanden Asthmazubereitungen mit *Datura stramonium* auch in der jüngeren Vergangenheit eine breite Anwendung. Diese sind erhältlich als Zigaretten, Pfeifenmischungen oder Pulver, welches wie Weihrauch verbrannt und durch Asthma-Patienten eingeatmet werden soll (Gowdy, 1972). Heutzutage ist die medizinische Anwendung solcher Asthma-Zigaretten jedoch überholt (Teuscher und Lindequist, 2010).

Wegen der halluzinogenen Eigenschaften werden *Datura* und *Brugmansia* als narkotisierende und Rausch erzeugende Drogen missbraucht. Typische Aufnahmewege sind vor allem als Tee, aber auch Verschlucken von Samen und anderen Pflanzenteilen sowie das Rauchen getrockneter Blätter (Wagner und Keim, 2009).

So wird Asthmapulver beispielsweise oral statt inhalativ aufgenommen, wobei ein Teelöffel des Pulvers zwei Zigaretten entspricht (also 2,5 mg Atropin) (Gowdy, 1972). Es werden etwa 1–3 Teelöffel verwendet und in Getränken aufgelöst, um Visionen zu erzeugen. Selten wird eine Menge von 5 Teelöffeln konsumiert, da es zu heftigen Symptomen und einer kompletten Amnesie kommt (Gowdy, 1972). Weiterhin werden Asthma-Zigaretten missbräuchlich auch gegessen oder ein Sud daraus hergestellt (Ballantyne et al., 1976; Bethel, 1978; Harrison und Morgan, 1976)

Besonders die Samen von *Datura stramonium* dienten früher nicht selten für Mord- und Selbstmordversuche (Teuscher und Lindequist, 2010). Aufgüsse der Samen werden auch bei kriminellen Handlungen zur Betäubung der Opfer verwendet (Betz et al., 1991).

15.2.7.2 Arzneiliche Anwendung

Für eine therapeutische Anwendung beim Menschen gelten *Daturae* folium et semen und ihre Zubereitungen als nicht geeignet (Biogene Arzneistoffe, 1999; Kommission E, 1990).

In der Veterinärmedizin werden Zubereitungen der Stramoniumblätter bei Brechreiz beispielsweise bei Pferden verwendet (Biogene Arzneistoffe, 1999).

Die isolierten Tropanalkaloide Atropin und Scopolamin werden jedoch arzneilich verwendet und unterliegen der Verschreibungspflicht.

Aktuelle Anwendungsgebiete von **Atropin** und Derivaten sind:

- Atropinsulfat als Augentropfen zur Ausschaltung der Akkommodation für diagnostische Zwecke (Fachinformation Atropin-POS® 1 %, 2007)
- Injektion zur symptomatischen Therapie bei Vergiftungen mit phosphororganischen Cholinesterasehemmstoffen (Fachinformation AtroPen® Auto-Injector, 2005)
- Anwendung als präoperative Prophylaxe in Dosen von 0,2–0,6 mg i.m. 30 min bis 1 h vor Operationsbeginn (HagerDIGITAL, 2008)

Aktuelle Anwendungsgebiete von **Scopolamin** und Derivaten sind:

- Minderung der Reisekrankheit, z.B. in Form transdermaler Pflaster, die bis zu drei Tagen wirksam sind, und in Form von Tabletten, die alle 6 h eingenommen werden müssen, um eine kontinuierliche Wirksamkeit zu gewährleisten (Spinks et al., 2007). Für Erwachsene werden tägliche Dosen von 0,3–0,6 mg empfohlen, Kinder erhalten geringere Mengen von ungefähr 0,006 mg/kg Körpergewicht (Spinks et al., 2007).
- Scopolamin dient als Ausgangsmaterial für die Partialsynthese von Butylscopolaminiumbromid, welches zur Behandlung von Spasmen im Bereich von Magen, Darm, Gallenwegen und ableitenden Harnwegen sowie der weiblichen Genitale verwendet wird (Fachinformation Buscopan® Dragées, 2008). Bei den Derivaten von Scopolamin stehen aufgrund ihrer polaren Eigenschaften nur noch die peripheren Wirkungen im Vordergrund (HagerDIGITAL, 2008).
- Scopolaminhydrobromid wird in Augentropfen zur Messung der Brechkraft des Auges verwendet (Fachinformation Boro-Scopol® N, 2008).
- Hemmung cholinerger Reaktionen bei Narkosen (HagerDIGITAL, 2008)

15.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Daturae folium et semen und ihre Zubereitungen sowie die Inhaltsstoffe Hyoscyamin, Atropin und Scopolamin sind in Deutschland verschreibungspflichtige Arzneimittel (AMVV, Anlage 1, 2005).

Stechapfelblätter bestehen aus den getrockneten Laubblättern oder aus den getrockneten Laubblättern blühender Zweigspitzen von *Datura stramonium* sowie deren Zubereitungen (Kommission E, 1990). Stechapfelsamen bestehen aus dem reifen Samen von *Datura stramonium* sowie dessen Zubereitungen (Kommission E, 1990). Von der Kommission E wurden die Blätter und Samen von *Datura stramonium* als Arzneimittelbestandteile bewertet. Danach werden Stramoniumzubereitungen angewendet bei Asthma, Krampfhusten, Pertussis bei Bronchitis und Grippe, bei hartnäckiger Verschleimung und als Expectorans. Als weiteres Anwendungsgebiet wird eine Basistherapie innerer Erkrankungen mit vegetativen Dysregulationen genannt. Für die genannten Anwendungsgebiete ist die Wirksamkeit der Stramoniumzubereitungen nicht ausreichend belegt. Stramoniumblätter und -samen enthalten 0,1–0,6 % Alkaloide, wobei L-Hyoscyamin und L-Scopolamin die Hauptalkaloide darstellen. Vergiftungsfälle mit tödlichem Ausgang sind beschrieben. Die Aufnahmemenge der Alkaloide nach

inhalativer Applikation ist unkalkulierbar. Wegen der Rauschtauglichkeit der Droge ist die Gefahr des Missbrauchs und der Abhängigkeit gegeben.

Die Kommission E kommt zu dem Schluss, dass die Risiken einer Anwendung von Stramoniumblättern oder -samen aufgrund der nicht ausreichend belegten Wirksamkeit nicht zu vertreten sind (Kommission E, 1990).

In kosmetischen Produkten ist nach Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel (Anhang II) die Verwendung von *Datura stramonium* und Zubereitungen sowie der Tropanalkaloide Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin einschließlich deren Salze und Derivate verboten.

15.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Pflanzen der Gattungen *Datura* und *Brugmansia* werden nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Zum Stechapfel (*Datura stramonium*) fehlen dokumentierte historische Konsumgewohnheiten (Löhrer und Kaiser, 1999). Eine Befragung polytoxikomaner Patienten einer Rehabilitationsklinik junger Abhängigkeitskranker zu biogenen Suchtmitteln ergab allerdings, dass die *Daturae* zu den hochfrequent missbrauchten Arten zählen. 32 von 107 Probanden gaben an, gelegentlich oder regelmäßig Stechapfel, Engelstrompete oder Trompetenblume zu konsumieren (Löhrer und Kaiser, 1999). Beliebt ist dabei die orale Einnahme von 5–15 Samenkörnern oder der Konsum von ein bis zwei Blüten oder das Trinken von Tees aus *Datura*-Blättern (Teuscher und Lindequist, 2010).

Hinweise auf die Expositionshäufigkeit können nur systematische Daten über Vergiftungsfälle liefern, wobei die Vergiftungserscheinungen bei missbräuchlicher Nutzung der Pflanzen zu Rauschzwecken zum Teil gewünscht sind und somit kein Arzt aufgesucht wird.

Nach Daten der Giftinformationszentralen in Deutschland gab es in den Jahren 1998 bis 2004 allein bei Kindern von 0–14 Jahren 227 Intoxikationen mit *Datura*-Spezies und 732 Intoxikationen mit *Brugmansia*-Spezies (Pietsch et al., 2008). Untersuchungen der Giftberatungsstelle Mainz zeigten einen sprunghaften Anstieg der missbräuchlichen Ingestionen von *Datura*-Spezies in den neunziger Jahren. So wurden nach fünf bis sieben Fällen zwischen 1986 und 1991 im Jahr 1994 20 Fälle, 1995 21 Fälle und 1996 54 Fälle von Vergiftungen nachgewiesen (Niess et al., 1999). Im Universitätsklinikum Dresden wurden beispielsweise allein im Zeitraum Juli–September 1988 drei Intoxikationen durch Stechapfel und sieben durch Engelstrompete behandelt (Möbus et al., 1999).

Auch in Amerika sind Vergiftungen mit *Datura*-Spezies beschrieben. Im Jahr 1993 erhielt das „American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System“ 318 Berichte über Vergiftungen mit *Datura stramonium* (CDC, 1995). In den Fällen, in denen Expositionsdaten vorlagen, wurden aufgenommene Mengen von 30–50 Stramoniumsamen angegeben (CDC, 1995).

In Bezug auf Engelstrompeten werden in Florida jährlich normalerweise sechs bis acht Vergiftungsfälle gemeldet, 1994 waren es jedoch 85 Fälle (Greene et al., 1996).

Langzeitbeobachtung durch eine toxikologische Einheit in Australien mit einem Verantwortlichkeitsbereich über 350.000 Einwohner ergaben 33 Vergiftungsfälle mit *Brugmansia* in zehn Jahren, zwischen Juli 1990 und Juni 2000 (Isbister et al., 2003). Die Autoren wider-

sprechen allerdings einer Zunahme der Vergiftungen und gehen eher von einem Auftreten in Clustern aus.

Die Menge der aufgenommenen Samen von *Datura stramonium* variiert, es wird von wenigen Samen über den Inhalt einer Samenkapsel bis hin zu einer halben Tasse voller Samen berichtet (Rodgers Jr. und Von Kanel, 1993).

15.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

15.2.10.1 Pharmakokinetik

Tropanalkaloide werden rasch über die Schleimhäute (z.B. Magen-Darm-Trakt und Konjunktiven), aber nur mäßig über die Haut resorbiert (Möbus et al., 1999). Während Atropin im sauren Milieu sehr stabil ist, wird Scopolamin bei stark saurem pH von 1,5 hydrolysiert (Steenkamp et al., 2004). Im oberen Dünndarm erfolgt die Resorption von Atropin fast vollständig (Beermann et al., 1971), es wird wahrscheinlich besser resorbiert als Scopolamin (Mirakhur, 1978).

Die maximale Blutkonzentration wird bei peroraler Gabe von Atropin nach 60 min erreicht (HagerDIGITAL, 2008). Eine Studie mit sechs Freiwilligen ergab, dass orale Gaben von bis zu 2 mg Atropin und 1 mg Scopolamin nach 2 h eine maximale Wirkung auf die Speichelsekretion, die Herzfrequenz und die Augen entfalteten (Mirakhur, 1978). Nach intramuskulärer Injektion beim Menschen werden maximale Blutspiegel schon innerhalb von 30 min erreicht (Kalser und McLain, 1970), die maximale klinische Wirkung entfaltet sich nach 1 h (Mirakhur, 1978). Inhaliertes Atropin ist nach 15 min im Serum nachweisbar, die Serumkonzentration bleibt bis zu 4 h erhöht (Kradjan et al., 1981). Beim Rauchen von Asthma-Zigaretten mit *Datura stramonium* wird etwa 1 % der Alkaloide absorbiert, wenn das Produkt wie vorgeschrieben verwendet wird (Gowdy, 1972), wobei die Absorptionsraten je nach Individuum sehr variabel sind (Kradjan et al., 1981). Auch Atropin verabreicht in Augentropfen ist systemisch bioverfügbar und variiert je nach individueller Empfindlichkeit zwischen 19 % und 95 % (Kaila et al., 1999).

Im humanen Serum sind die drei Tropanalkaloide Atropin, L-Hyoscyamin und Scopolamin sehr stabil (John et al., 2010). 12 % des Atropins werden an Plasmaproteine gebunden (Eckert und Hinderling, 1981), die Proteinbindung von Scopolamin wurde bei Ratten mit 30 % gemessen (Nakashima et al., 1993). Atropin und Scopolamin weisen ein großes Verteilungsvolumen auf, was eine signifikante Aufnahme durch die Gewebe indiziert (Ardila und Moreno, 1991; Ellinwood Jr. et al., 1990).

Die Elimination der Tropanalkaloide ist stark speziesabhängig. Im Gegensatz zum Kaninchen konnte beim Menschen keine Aktivität der Tropinesterase gemessen werden, welche die Abspaltung der Tropansäure von Atropin bzw. Scopolamin katalysiert (John et al., 2010; Seeger und Neumann, 1986). Die Halbwertszeit von Atropin beträgt 2–3 h, die von Scopolamin liegt in einer vergleichbaren Größenordnung (Ali-Melkkilä et al., 1993; Möbus et al., 1999). Die Elimination erfolgt vorwiegend durch hepatischen Abbau (Scopolamin > Atropin). Die Konjugation von Scopolamin mit Glucuronsäure und Schwefelsäure scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen (Renner et al., 2005). Der Großteil des Scopolamins wird innerhalb der ersten 12 h ausgeschieden (Ardila und Moreno, 1991). Von Atropin werden innerhalb von 24 h 80–90 % der Dosis im Urin ausgeschieden, davon bis zu 57 % unverändert (Al Shaikh und Sablay, 2005; Hinderling et al., 1985; Shervette, III et al., 1979). Scopolamin wird dagegen extensiv metabolisiert, sodass sich nur etwa 1–5 % der oralen Dosis unverändert im Urin wiederfinden lassen (Ali-Melkkilä et al., 1993; Möbus et al., 1999; Seeger und Neumann, 1986). Bei Kindern und älteren Menschen wurde eine Verlängerung der Eliminati-

onshalbwertszeit gemessen, was eine höhere Empfindlichkeit dieser Personengruppen gegenüber einer Intoxikation mit *Datura*- oder *Brugmansia*-Arten erklären könnte (Virtanen et al., 1982). Weiterhin sollen Patienten mit Down-Syndrom und Hirnschäden anfälliger für toxische Nebenwirkungen sein (Fachinformation Atropin-POS® 1 %, 2007; Fachinformation Boro-Scopol® N, 2008).

Atropin und Scopolamin überwinden die Blut-Hirn-Schranke und wirken daher auf das zentrale Nervensystem (Ali-Melkkilä et al., 1993), wobei die Wirkung von Scopolamin ausgeprägter ist (Grynkiewicz und Gadzikowska, 2008). Beide sind ebenfalls plazentagängig (HagerDIGITAL, 2008; Ali-Melkkilä et al., 1993). In der Muttermilch wurden nur Spuren der Alkaloide gefunden (HagerDIGITAL, 2008).

Bei oraler Aufnahme von *Datura* oder *Brugmansia* hängt der Eintritt der Alkaloidwirkung von der Pflanzenzubereitung ab. Hinsichtlich der Engelstrompete zeigen sich die Symptome bei Teezubereitungen nach 5–10 min und nach Aufnahme von Blättern oder Blüten erst nach 1–3 h (Greene et al., 1996). Bei missbräuchlicher Einnahme zu Rauschzwecken können solche längeren Latenzzeiten unter Umständen zu ungewollt hohen Dosierungen führen (Niess et al., 1999).

15.2.10.2 Pharmakodynamik

Die Wirkungen von *Datura*- und *Brugmansia*-Spezies bzw. der Drogenzubereitungen sind auf die von Scopolamin und Hyoscyamin bzw. seinem Racemat Atropin zurückzuführen (HagerDIGITAL, 2008). L-Hyoscyamin bzw. Atropin und Scopolamin wirken parasympathikolytisch durch antagonistischen Angriff am muskarinergen Acetylcholinrezeptor und bewirken damit die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung (Ali-Melkkilä et al., 1993).

Muskarinrezeptoren befinden sich an den Effektzellen des Parasympathikus, vorwiegend an der glatten Muskulatur und im Drüsengewebe sowie an neuronalen Zellen des peripheren und zentralen Nervensystems (HagerDIGITAL, 2008). Im Gehirn machen Muskarinrezeptoren den größten Anteil der cholinergen Rezeptoren aus (Ardila und Moreno, 1991).

15.2.10.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

15.2.10.3.1 Akute Aufnahme

Intoxikationen mit *Datura*- und *Brugmansia*-Arten sind hauptsächlich nach akuter Aufnahme beschrieben. Eine Vergiftung mit anticholinergen Substanzen wie Scopolamin und Atropin und somit auch mit *Datura*- und *Brugmansia*-Arten ist charakterisiert durch das Auftreten des sogenannten **Anticholinergen Syndroms.** Aufgrund der Verteilung der Muskarinrezeptoren kann unterschieden werden zwischen einer zentral-erregenden und einer peripherlähmenden Komponente (Dieckhöfer et al., 1971), wobei folgende Wirkungen auftreten können (HagerDIGITAL, 2008; Ardila und Moreno, 1991; Kemmerer, 2007; Wagner und Keim, 2009):

15.2.10.3.1.1 Periphere Wirkungen

- Abnahme der Sekretion parasympathisch aktivierbarer Drüsen (Speichel-, Tränen-, Nasopharyngeal- und Bronchialdrüsen, Magen, Pankreas) und der Schweißdrüsen mit der Symptomatik Mundtrockenheit, trockene Schleimhäute und Schluckbeschwerden
- Abnahme des kontraktilen Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes (und Reduktion der Peristaltik), der Harnblase, der Bronchien und des Auges, was sich in der

Symptomatik verminderter Darmgeräusche und Harnretention sowie Mydriasis und Zykloplegie äußert

- Tachykardie und Tachypnoe (Schnellatmung, gesteigerte Atemfrequenz) bei hohen Dosen oder Bradykardie bei niedrigen Dosen, Hyperpyrexie (sehr hohes Fieber >41 °C, in ca. 20 % der Fälle) verbunden mit warmer, trockener und geröteter Haut, Hypotonie oder Hypertonie

15.2.10.3.1.2 Zentrale Wirkungen

- Erregung, Angst, Unruhe
- Verwirrtheit, Desorientierung
- Halluzinationen
- anterograde Amnesie
- verminderte Muskelkoordination, Krämpfe
- Lähmung, Atemdepression und Koma (selten), im Extremfall Atemstillstand

Der klinische Merksatz für die wesentlichen Symptome des Anticholinergen Syndroms lautet: „Blind as a bat, mad as a hatter, red as a beet, hot as a hare, dry as a bone, bowel and bladder lose their tone, and the heart runs alone" (Diker et al., 2007; Hanna et al., 1992). Die zentralnervösen depressorischen Wirkungen von Scopolamin sind in therapeutischen Dosen wesentlich stärker als die des Atropins, welches in geringen Dosen praktisch keine Wirkung auf das ZNS hat (Grynkiewicz und Gadzikowska, 2008).

Die Wirkungen bzw. Vergiftungssymptome von Atropin und Scopolamin sind dosisabhängig (Mirakhur, 1978; Niess et al., 1999). Es gibt jedoch erhebliche Schwankungen in der Symptomatik und individuell unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Tropanalkaloiden (McHenry und Hall, 1978).

Am Beispiel von Atropin äußert sich die Dosisabhängigkeit wie folgt: 0,5 mg verursachen Mundtrockenheit, bei 1 mg Atropin kommt es zur Pupillenerweiterung und unscharfem Sehen, die Haut kann trocken und gerötet sein. 2–4 mg erhöhen die Atem- und Herzfrequenz und können zu einem signifikant erhöhten Blutdruck führen. Dosen von 5 mg erhöhen wesentlich die Körpertemperatur und führen zu Schluckbeschwerden und Harnretention. 10 mg und mehr können Unruhe, Hyperaktivität und Erregung hervorrufen, gefolgt von Verwirrtheit, Desorientierung, Halluzinationen und komatösen Zuständen (Gowdy, 1972; Mikolich et al., 1975).

Tabelle 15.2 gibt einen Überblick über die Toxizität der wichtigsten Tropanalkaloide. Die orale letale Dosis für Atropin beginnt bei Erwachsenen ab etwa 100 mg (HagerDIGITAL, 2008; Niess et al., 1999). Kinder sind besonders empfindlich gegenüber einer Atropin-Toxizität, die letale Dosis liegt unter 10 mg (Al Shaikh und Sablay, 2005). So starb ein wenige Wochen alter Säugling nach oraler Dosis von 3 mg Atropin (Pribilla und Schlosser, 1957). Exakte Daten zu letalen Dosen von Scopolamin fehlen. Während 10 mg für Kinder tödlich sein sollen, haben Erwachsene Dosen von mehr als 100 mg überlebt (Corallo et al., 2009). Nach Angaben in verschiedenen Quellen soll die letale Dosis bei 14 mg liegen (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008) bzw. analog dem Atropin bei Dosen von über 100 mg (HagerDIGITAL, 2008).

Tabelle 15.2: Toxizität ausgewählter Tropanalkaloide beim Menschen pro Kilogramm Körpergewicht (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; HagerDIGITAL, 2008; Duke, 1977)

Tropanalkaloid	Verabreichung	Toxizität
Atropin	oral oral	TDLo 100 µg, psychotrop LD ab 100 mg bzw. 10 mg (Kinder)
L-Hyoscyamin	oral	LD ab 10 mg
Scopolamin	oral oral subkutan	TDLo 14 µg, ZNS wirksam LD ab 14 mg TDLo 2 µg, ZNS wirksam
LD – letale Dosis TDLo – geringste publizierte toxische Dosis ZNS – zentrales Nervensystem		

Letale Dosen von *Datura stramonium* beginnen bei 100 mg Atropin bei Erwachsenen und hängen somit vom Atropingehalt der Pflanze ab, dies entspricht 15–100 g der Blattdroge bzw. 15–25 g der Samen (PDR for Herbal Medicines, 1998). Von *Datura*-Samen gelten 0,3 g als giftig (Teuscher und Lindequist, 2010). Bereits ein halber Teelöffel Samen von *Datura stramonium* mit einem Äquivalent von 0,1 mg Atropin pro Samen führt zum Tod durch Herz- und Atemstillstand (Vanderhoff und Mosser, 1992; Wagner und Keim, 2009). Für Kinder gelten etwa 15 Samenkörner von *Datura stramonium* als tödlich (Teuscher und Lindequist, 2010). Weiterhin können schon zehn Blüten von *Datura stramonium* zum Tod führen (Diker et al., 2007).

Die Vergiftungssymptome nach Verzehr von Teilen der Engelstrompete manifestieren sich bereits nach Aufnahme geringer Mengen (Zehntel Milligramm) in Form von Gesichtsrötung, Trockenheit der Schleimhäute, Schluckbeschwerden, erhöhter Pulsfrequenz und stark erweiterten Pupillen. Bei höherer Dosierung (wenige Milligramm) treten zusätzlich Hyperthermie, Erregungszustände, Halluzinationen bis zur akuten Psychose und Krämpfe auf, denen ein Stadium tiefer Bewusstlosigkeit folgt. Der Tod tritt infolge einer zentralen Atemlähmung ein (Niess et al., 1999). Aufgrund des hohen Anteils an Scopolamin treten bei der Aufnahme der Engelstrompete die halluzinatorischen Symptome in den Vordergrund (Niess et al., 1999). Eine Teezubereitung aus zehn Blüten der Engelstrompete kann bereits zu schweren Intoxikationen führen (Greene et al., 1996).

15.2.10.3.1.3 Fallberichte

Zahlreiche Vergiftungsfälle mit *Datura* und *Brugmansia* sind dokumentiert, wobei in den seltensten Fällen Analysen von Blut- und Urinproben oder des eingenommenen Pflanzenmaterials zum Nachweis der Tropanalkaloide durchgeführt wurden.

Beispiele für Publikationen mit geführtem Alkaloidnachweis sind Vergiftungsfälle mit *Datura stramonium* (Marc et al., 2007) bzw. Teezubereitungen aus Teilen der Pflanze (Coremans et al., 1994; Nogué et al., 1995) oder Ingestion der Samen von *Datura innoxia* (Namera et al., 2002) bzw. der gekochten Blätter (Papoutsis et al., 2010). Es wurden beispielsweise Serumkonzentrationen von 12 ng/ml Hyoscyamin (Namera et al., 2002), 1,7 ng/ml Atropin (Marc et al., 2007) und 1,4 ng/ml Scopolamin (Marc et al., 2007) gemessen. In einem Fallbericht ist eine Atropinkonzentration im Urin von 114 ng/ml beschrieben (Marc et al., 2007). Die Prognose nach *Datura*-Intoxikationen ist jedoch gut, die meisten Patienten erholen sich vollständig (Al Shaikh und Sablay, 2005).

Für Vergiftungserscheinung mit der Engelstrompete reicht allein die lokale Kontamination des Auges. Die Berührung der Blüten von *Brugmansia suaveolens* und damit der Kontakt mit dem Pflanzensaft führte bei einem 11-jährigen Mädchen zu Anisokorie und unscharfem Se-

hen durch mangelnde Akkomodation im betreffenden Auge (Andreola et al., 2008). Analysen der Alkaloidkonzentrationen in Blut und Urin nach Vergiftungen mit *Brugmansia*-Spezies sind nur in wenigen Fällen mit Todesfolge vorgenommen worden und sollen im Folgenden noch genannt werden.

15.2.10.3.2 Todesfälle

15.2.10.3.2.1 *Datura*

Ein 20-jähriger Mann verstarb in den USA nach dem Trinken eines Tees aus selbst gesammelten Blättern, die *Datura stramonium* enthielten (Urich et al., 1982). Die Autopsie ergab Blutungen in Herzinnen- und Herzaußenhaut, Hyperämie und Ödeme in der Lunge, Blutungen in der Leber sowie Gehirnödeme und Hyperämie im Gehirn. Der Nachweis von Hyoscyamin und Scopolamin im Urin wurde erbracht, weshalb vermutet wird, dass der Tod aufgrund der *Datura*-Vergiftung eintrat (Urich et al., 1982). In Griechenland wurde ein 23-jähriger Mann nach dem Trinken eines Tees aus Samen von *Datura stramonium* tot aufgefunden (Michalodimitrakis und Koutselinis, 1984). Die Autopsie ergab Blutungen im Endokard der Ventrikel und eine schwere Hyperämie sowie Ödeme in der Lunge. Die Möglichkeit einer Analyse der Tropanalkaloide war in diesem Fall jedoch nicht vorhanden (Michalodimitrakis und Koutselinis, 1984). In einem weiteren Fall wurden zwei Männer in Israel bewusstlos in eine Klinik eingeliefert. Während sich der 21-jährige von den Symptomen des Anticholinergen Syndroms erholte und zugab, eine Teezubereitung aus *Datura*-Samen getrunken zu haben, entwickelte der 19-jährige Mann eine disseminierte intravasale Blutgerinnung und verstarb, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben (Diker et al., 2007). Im betreffenden Fallbericht wird jedoch nichts über die jeweiligen Alkaloidspiegel im Urin, die Alkaloidmenge des Tees und die Mengen des Tees ausgesagt, die die Männer getrunken haben. Im Juni 1994 starben zwei Jugendliche nach Konsum eines Tees aus den Wurzeln von *Datura stramonium* und Alkohol. Untersuchungen ergaben eine Atropinkonzentration von 55 ng/ml im Blut sowie eine Blutalkoholkonzentration von 0,03 g/dl (CDC, 1995). Die Analyse des Tees ergab Gehalte an Atropin, Ethanol und Scopolamin.

In Griechenland verstarb ein junger Mann, nachdem er eine unbekannte Menge Samen von *Datura stramonium* gekaut und anschließend geschluckt hatte (Boumba et al., 2004). Bei der Autopsie wurden in den meisten Organen Ödeme festgestellt, wie in den Lungen, im Gehirn und im Herzen. Die Untersuchung ergab weiterhin Blutungen in der Lunge, ischämische Schädigungen der Herzmuskelfasern, extravasale Blutungen in das Interstitium und Hyperämie der Leber. Im Magen wurden Reste von *Datura*-Samen gefunden. Die Blutspiegel für Hyoscyamin und Scopolamin betrugen 1,1 µg/ml bzw. 0,2 µg/ml, im Urin wurden Hyoscyaminmengen von 14,2 µg/ml gemessen. Damit sind die gemessenen Werte für Hyoscyamin und Scopolamin die höchsten Blutspiegel, die bisher publiziert wurden (Boumba et al., 2004). Ein weiterer *Datura*-assoziierter Todesfall wurde aus Südafrika berichtet (Steenkamp et al., 2004). Ein männlicher Patient mittleren Alters mit vorher bekannten Herzproblemen verstarb nach einem Herzinfarkt. Analysen von Urin und Mageninhalt ergaben Gehalte an Atropin und Scopolamin und es wurden Reste der Samen von *Datura ferox* im Magen gefunden (Steenkamp et al., 2004).

15.2.10.3.2.2 *Brugmansia*

In Deutschland verstarb ein junger Mann nach Trinken eines Teeaufgusses von Blättern der Engeltrompete, wobei keine Angaben zur genauen Zubereitung sowie der getrunkenen Menge gemacht werden konnten (Klug et al., 2005). Die Obduktion ergab keine pathomorphologischen Befunde, die den Eintritt des Todes hinreichend erklären ließen. Die chemisch-toxikologischen Untersuchungen des Mageninhalts, des Femoralblutes (Scopolamin 30 ng/ml; Atropin <5 ng/ml, qualitativer Nachweis) und der Leber erbrachten den Nachweis von Atropin und Scopolamin, im Urin wurden 2 µg/ml Atropin gemessen (Klug et al., 2005). Im Vergleich zu therapeutischen Plasmaspiegeln bei transdermaler Anwendung von 0,1 ng/ml Scopolamin (Bar et al., 2009) ergibt sich in diesem Fall eine um den Faktor 300 höhere Konzentration, weshalb der Tod des Mannes durch Überdosierung von Scopolamin und Atropin erklärt werden kann.

15.2.10.3.3 Indirekte Todesfälle durch Bewusstseinsveränderungen

Halluzinationen nach Aufnahme von Tropanalkaloid-reichen Pflanzen sind problematisch, da sie sehr real erscheinen und die Betroffenen nicht wissen, dass sie unter dem Einfluss toxischer Substanzen stehen (Diker et al., 2007). Die Symptome Mundtrockenheit und Hitzegefühl ziehen die Betroffenen zu Gewässern, wobei viele Patienten durch die nicht realisierte Gefahr ertrinken (Dinkel und Bedner, 2001; Niess et al., 1999). Fünf Todesfälle gab es in Zusammenhang mit der psychischen Verfassung nach Konsum von *Datura stramonium* (Gowdy, 1972). So starben drei Personen durch Ertrinken, zwei Personen wanderten in die Wüste und starben dort. Zu den einzelnen *Datura*-Zubereitungen wurden allerdings keine Informationen gegeben (Gowdy, 1972).

Auch die wenigen bisher berichteten Todesfälle nach Aufnahme von Teilen der Engelstrompete wurden nicht durch die unmittelbare Giftwirkung hervorgerufen, sondern waren Folge des psychotischen Kontrollverlustes. In Deutschland ertranken zwei Personen, wobei im Blut bzw. im Urin der Verstorbenen Scopolamin und Atropin nachgewiesen werden konnten (Möbus et al., 2002; Niess et al., 1999). Weitere Fälle wurden in Australien und Florida dokumentiert (Hayman, 1985; McHenry und Hall, 1978).

Obwohl schwere Vergiftungsfälle mit *Datura* und *Brugmansia* relativ häufig vorkommen, sind Todesfälle eher selten. Dies könnte sowohl an der schnellen Entgiftung der Tropanalkaloide im Körper liegen als auch an der Tatsache, dass mit Physostigmin ein wirksames Gegenmittel zur Verfügung steht (Jaspersen-Schib et al., 1996).

15.2.10.3.4 Chronische Aufnahme

Hinsichtlich der subchronischen Toxizität ergaben Fütterungsversuche mit Ratten über 90 Tage, dass mehr als 0,5 % Samen von *Datura stramonium* im Futter zu einer geringeren Gewichtszunahme und veränderten Blut- und Enzymwerten führten (Dugan et al., 1989). Der entsprechende Alkaloidgehalt betrug 13,6 mg Atropin und 3,3 mg Scopolamin pro kg Futter. Die chronische intraperitoneale Gabe von 80 mg/kg Atropinsulfat bewirkte bei Ratten eine verminderte Gewichtszunahme sowie Leber- und Nierenschäden (Fachinformation Atropin-POS® 1 %, 2007).

Zur Wirkung chronischer Aufnahmen von *Datura* und *Brugmansia* beim Menschen gibt es nur wenige Hinweise. So sollen die Alkaloide an den parasympatischen Nervenendigungen lange gebunden bleiben, sodass die Gefahr einer kumulativen Wirkung besteht. Andererseits

wurde bei längerer Anwendung eine Gewöhnung verbunden mit Entzugserscheinung bei Absetzen der Alkaloide beschrieben (Dieckhöfer et al., 1971).

Die wiederholte inhalative Gabe therapeutischer Mengen an Atropin führt zur Akkumulation der Droge im Körper, das Ausmaß der Absorption ist aber in Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit der Patienten variabel und somit nicht vorhersagbar (Kradjan et al., 1985).

Weitere Berichte über die Wirkungen einer chronischen Aufnahme sind nicht bekannt.

15.2.10.3.5 Die Wirkung beeinflussende Faktoren und Wechselwirkungen

Die parasympatholytische Wirkung von Scopolamin und Atropin wird verstärkt durch die gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika, Antiparkinsonmittel, Amantadin und Antiarrhythmika wie Chinidin (Fachinformation Atropin-POS® 1 %, 2007; Fachinformation Boro-Scopol® N, 2008; Fachinformation Buscopan® Dragées, 2008). Anticholinergika wie Scopolamin und Atropin verstärken ihrerseits die Wirkung von Phenothiazinen und verringern die von Anticholinesterasen (Fachinformation Boro-Scopol® N, 2008). Die Wirkung von Atropin wird durch Pilocarpin- oder Physostigmin-haltige Arzneimittel abgeschwächt oder aufgehoben (Fachinformation Atropin-POS® 1 %, 2007).

Publiziert sind weiterhin Wechselwirkungen von isoliertem Scopolamin mit Grapefruitsaft, wobei die Bioverfügbarkeit des Alkaloids auf bis zu 37 % im Vergleich zu Wasser (bis 27 %) erhöht wird und somit die Konzentration im Blut (Ebert et al., 2000).

Weitere Hinweise gibt es auf eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Scopolamin durch orale Kontrazeptiva (Renner et al., 2005).

15.2.11 Risikocharakterisierung

Datura- und *Brugmansia*-Arten enthalten als pharmakologisch wirksame Komponenten Tropanalkaloide, vor allem L-Hyoscyamin, sein Racemat Atropin und Scopolamin. Je nach Pflanzenart variieren sowohl Menge als auch der Anteil an den Hauptalkaloiden. Weiterhin variiert die Alkaloidzusammensetzung je nach Standort, Wachstumsstadium, zwischen den einzelnen Pflanzen und auch zwischen einzelnen Pflanzenteilen. Schon die Aufnahme geringer Mengen von Pflanzenteilen, sei es oral, über das Auge oder inhalativ, führen zu Intoxikationen, die sich in einem Anticholinergen Syndrom äußern. Kinder und Ältere scheinen aufgrund höherer Eliminationszeiten der Tropanalkaloide empfindlicher zu reagieren. Weitere empfindliche Gruppen sind Patienten mit einem Down-Syndrom oder mit Hirnschäden.

Schwere Intoxikationen und Todesfälle sind in der Literatur beschrieben, wobei meist über die Menge der aufgenommenen Pflanzenteile und damit verbunden über die aufgenommenen Alkaloidmengen keine Daten vorliegen. Auch wurde überwiegend entweder kein Nachweis der Alkaloide im Blut oder im Urin vorgenommen oder dieser Nachweis gelang nicht aufgrund der sehr geringen Eliminationshalbwertzeiten der Tropanalkaloide. Der Zusammenhang zwischen dem Anticholinergen Syndrom und den pathologischen Veränderungen in Form von Blutungen und Ödemen bei den Verstorbenen geht aus der Literatur nicht hervor. Vermutlich handelt es sich um einen Sekundäreffekt.

Besonders für Scopolamin ist das Ausmaß der Absorption von der individuellen Empfindlichkeit abhängig und somit sehr variabel. Aus den genannten Gründen variiert damit auch

die Toxizität der aufgenommenen Pflanzen und Pflanzenteile und ist folglich nicht vorhersehbar.

Intoxikationen erfolgen meist durch Unfälle oder durch die missbräuchliche Einnahme zu Rauschzwecken, vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Nach den Daten der Giftinformationszentralen in Deutschland zählen Intoxikationen nach Aufnahme von *Brugmansia*-Arten zu den schwersten Vergiftungen bei Kindern bis 14 Jahre, kalkuliert aus der Schwere und der Häufigkeit der Intoxikationen. Vergiftungen mit *Datura*-Arten sind in der Schwere mit *Brugmansia* vergleichbar, kommen jedoch seltener vor. Eine Abschätzung der Häufigkeit einer Einnahme zu Rauschzwecken ist schwierig, da nach Abklingen der negativen, in diesen Fällen aber gewünschten Wirkungen keine Spätschäden zu verzeichnen sind und die Betroffenen keinen Arzt aufsuchen.

Neben der eigentlichen Toxizität der Pflanzen ergibt sich ein weiteres Risiko aus den durch die genannten Arten induzierten Rauschzuständen, in denen die Gefahr von Selbstverletzungen bis hin zu unkontrollierten Handlungen mit Todesfolge durch die Betroffenen sehr groß ist.

Aufgrund der variablen Toxizität wegen individueller Empfindlichkeiten, stark schwankender Alkaloidmengen in den Pflanzenteilen und den beobachteten schweren Intoxikationen oder auch Selbstverletzungen im Delirium nach Aufnahme geringer Mengen an Pflanzenteilen sollte grundsätzlich auf die Aufnahme von *Datura*- und *Brugmansia*-Arten verzichtet werden.

15.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aufgrund der ausgeprägten toxischen Wirkung, die bereits in sehr geringen Mengen auftreten und über mehrere Tage anhalten können, wird empfohlen, *Datura* spp. und *Brugmansia* spp. in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

15.4 Referenzen

Abo KA, Salami OO, Adelegan IO (1993). Variation of total hyoscine content of cultivated *Datura metel* Linn. Afr J Med Med Sci. 22: 45–47.

Al Shaikh AM, Sablay ZM (2005). Hallucinogenic plant poisoning in children. Saudi Med J. 26: 118–121.

Alebiowu G, Femi-Oyewo MN, Elujoba AA, Ojo OS (2007). Toxicity studies on *Datura metel* L. with reference to official stramonium. J Herb Pharmacother. 7: 1–12.

Ali-Melkkilä T, Kanto J, Iisalo E (1993). Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. Acta Anaesthesiol Scand. 37: 633–642.

AMVV, Anlage 1 (2005). Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln.

Andreola B, Piovan A, Da Dalt L, Filippini R, Cappelletti E (2008). Unilateral mydriasis due to Angel's trumpet. Clin Toxicol (Phila). 46: 329–331.

Ardila A, Moreno C (1991). Scopolamine intoxication as a model of transient global amnesia. Brain Cogn. 15: 236–245.

Ballantyne A, Lippiett P, Park J (1976). Herbal cigarettes for kicks. Br Med J. 2: 1539–1540.

Bar R, Gil A, Tal D (2009). Safety of double-dose transdermal scopolamine. Pharmacotherapy. 29: 1082–1088.

Beermann B, Hellstrom K, Rosen A (1971). The gastrointestinal absorption of atropine in man. Clin Sci. 40: 95–106.

Berkov S (2001). Size and alkaloid content of seeds in induced autotetraploids of *Datura innoxia*, *Datura stramonium* and *Hyoscyamus niger*. Pharmaceutical Biology. 39: 329–331.

Berkov S, Zayed R, Doncheva T (2006). Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*. Fitoterapia. 77: 179–182.

Bethel RG (1978). Abuse of asthma cigarettes. Br Med J. 2: 959.

Betz P, Janzen J, Roider G, Penning R (1991). [Psychopathologic manifestations of oral administration of endemic nightshade plants]. Arch Kriminol. 188: 175–182.

Biogene Arzneistoffe (1999). 2. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

Boumba VA, Mitselou A, Vougiouklakis T (2004). Fatal poisoning from ingestion of *Datura stramonium* seeds. Vet Hum Toxicol. 46: 81–82.

Bristol ML, Evans WC, Lampard JF (1969). The alkaloids of the genus *Datura*, section *Brugmansia*. VI. Tree *Datura* drugs (*Datura condida* cvs.) of the Colombian Sibundoy. Lloydia. 32: 123–130.

CDC (1995). From the Centers for Disease Control and Prevention. Jimson weed poisoning – Texas, New York, and California, 1994. JAMA. 273: 532–533.

Chang SS, Wu ML, Deng JF, Lee CC, Chin TF, Liao SJ (1999). Poisoning by *Datura* leaves used as edible wild vegetables. Vet Hum Toxicol. 41: 242–245.

Charpin D, Orehek J, Velardocchio JM (1979). Bronchodilator effects of antiasthmatic cigarette smoke (*Datura stramonium*). Thorax. 34: 259–261.

Corallo CE, Whitfield A, Wu A (2009). Anticholinergic syndrome following an unintentional overdose of scopolamine. Ther Clin Risk Manag. 5: 719–723.

Coremans P, Lambrecht G, Schepens P, Vanwelden J, Verhaegen H (1994). Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. J Toxicol Clin Toxicol. 32: 589–592.

Cucu V, Paun E (1968). [On the changes of alkaloid content in herbs of *Datura innoxia* Mill]. Planta Med. 16: 338–342.

Dafni A, Yaniv Z (1994). Solanaceae as medicinal plants in Israel. J Ethnopharmacol. 44: 11–18.

de Smet PA (1983). A multidisciplinary overview of intoxicating enema rituals in the western hemisphere. J Ethnopharmacol. 9: 129–166.

Dieckhöfer K, Vogel T, Meyer-Lindenberg J (1971). [*Datura stramonium* as a narcotic]. Nervenarzt. 42: 431–437.

Diker D, Markovitz D, Rothman M, Sendovski U (2007). Coma as a presenting sign of *Datura stramonium* seed tea poisoning. Eur J Intern Med. 18: 336–338.

Dinkel M, Bedner M (2001). Der Biorausch – ein neuer Trend. Der Notarzt. 17: 105–107.

Dugan GM, Gumbmann MR, Friedman M (1989). Toxicological evaluation of jimson weed (*Datura stramonium*) seed. Food Chem Toxicol. 27: 501–510.

Duke JA (1977). Phytotoxin tables. CRC Crit Rev Toxicol. 5: 189–237.

Ebert U, Oertel R, Kirch W (2000). Influence of grapefruit juice on scopolamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male and female subjects. Int J Clin Pharmacol Ther. 38: 523–531.

Eckert M, Hinderling PH (1981). Atropine: a sensitive gas chromatography-mass spectrometry assay and prepharmacokinetic studies. Agents Actions. 11: 520–531.

El Dabbas SW, Evans WC (1982). [X*, alkaloid content of *Datura* hybrids.]. Planta Med. 44: 184–185.

Ellinwood EH Jr., Nikaido AM, Gupta SK, Heatherly DG, Nishita JK (1990). Comparison of central nervous system and peripheral pharmacodynamics to atropine pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther. 255: 1133–1139.

Europäisches Arzneibuch (2005). 5. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart.

Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag, Stuttgart.

Evans WC, Grout RJ, Mensah MLK (1984). Withanolides of *Datura* spp. and Hybrids. Phytochemistry. 23: 1717–1720.

Evans WC, Major VA, Than MP (1965). The alkaloids of the genus *Datura*, section *Brugmansia*. 3. *Datura sanguinea* R. and P. Planta Med. 13: 353–358.

Fachinformation AtroPen® Auto-Injector (2005). Arzneimittel-Informationssystem, pharmnet-bund.

Fachinformation Atropin-POS® 1 % (2007). Arzneimittel-Informationssystem, pharmnet-bund.

Fachinformation Boro-Scopol® N (2008). Arzneimittel-Informationssystem, pharmnet-bund.

Fachinformation Buscopan® Dragées (2008). Arzneimittel-Informationssystem, pharmnet-bund.

Giftpflanzen – Pflanzengifte (2008). 5. Auflage. Nikol Verlag, Landsberg.

Gowdy JM (1972). Stramonium intoxication: review of symptomatology in 212 cases. JAMA. 221: 585–587.

Greene GS, Patterson SG, Warner E (1996). Ingestion of angel's trumpet: an increasingly common source of toxicity. South Med J. 89: 365–369.

Griffin WJ, Lin GD (2000). Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. Phytochemistry. 53: 623–637.

Grynkiewicz G, Gadzikowska M (2008). Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. Pharmacol Rep. 60: 439–463.

HagerDIGITAL (2008). http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Hanna JP, Schmidley JW, Braselton WE Jr. (1992). *Datura* delirium. Clin Neuropharmacol. 15: 109–113.

Harrison EA, Morgan DH (1976). Abuse of herbal cigarettes containing stramonium. Br Med J. 2: 1195.

Hayman J (1985). *Datura* poisoning – the Angel's Trumpet. Pathology. 17: 465–466.

Hinderling PH, Gundert-Remy U, Schmidlin O (1985). Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of atropine in healthy humans. I: Pharmacokinetics. J Pharm Sci. 74: 703–710.

Hiraoka N, Tashimo K, Kinoshita C, Hiro'oka M (1996). Genotypes and alkaloid contents of *Datura metel* varieties. Biol Pharm Bull. 19: 1086–1089.

Hu S (2005). Food plants of China. The Chinese University Press, Hong Kong.

Isbister GK, Oakley P, Dawson AH, Whyte IM (2003). Presumed Angel's trumpet (*Brugmansia*) poisoning: clinical effects and epidemiology. Emerg Med (Fremantle). 15: 376–382.

Jaspersen-Schib R, Theus L, Guirguis-Oeschger M, Gossweiler B, Meier-Abt PJ (1996). [Serious plant poisonings in Switzerland 1966–1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center]. Schweiz Med Wochenschr. 126: 1085–1098.

John H, Binder T, Hochstetter H, Thiermann H (2010). LC-ESI MS/MS quantification of atropine and six other antimuscarinic tropane alkaloids in plasma. Anal Bioanal Chem. 396: 751–763.

Kaila T, Korte JM, Saari KM (1999). Systemic bioavailability of ocularly applied 1 % atropine eyedrops. Acta Ophthalmol Scand. 77: 193–196.

Kalser SC, McLain PL (1970). Atropine metabolism in man. Clin Pharmacol Ther. 11: 214–227.

Karnick CR, Saxena MD (1970). On the variability of alkaloid production in *Datura* species. Planta Med. 18: 266–269.

Kemmerer DA (2007). Anticholinergic syndrome. J Emerg Nurs. 33: 76–78.

Klein-Schwartz W, Oderda GM (1984). Jimsonweed intoxication in adolescents and young adults. Am J Dis Child. 138: 737–739.

Klug E, Ganswindt M, Rießelmann B, Schneider V (2005). Intoxikation mit Tropanalkaloiden – Eine letale Vergiftung nach Genuss von Blättern der Engelstrompete. Posterpräsentation XIV Symposium der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie, April 2005.

Kommission E (1990). Stramonii folium; Stramonii semen. Bundesanzeiger 22a.

Kradjan WA, Lakshminarayan S, Hayden PW, Larson SW, Marini JJ (1981). Serum atropine concentrations after inhalation of atropine sulfate. Am Rev Respir Dis. 123: 471–472.

Kradjan WA, Smallridge RC, Davis R, Verma P (1985). Atropine serum concentrations after multiple inhaled doses of atropine sulfate. Clin Pharmacol Ther. 38: 12–15.

Löhrer F, Kaiser R (1999). [Biological hallucinogens. New patterns of substance abuse in young addicts?]. Nervenarzt. 70: 1029–1033.

Ma L, Xie CM, Li J, Lou FC, Hu LH (2006). Daturametelins H, I, and J: three new withanolide glycosides from *Datura metel* L. Chem Biodivers. 3: 180–186.

Mace ES, Gebhardt CG, Lester RN (1999). AFLP analysis of genetic relationships among the cultivated eggplant, Solanummelongena L., and wild relatives (Solanaceae). Theor Appl Genet. 99: 626–633.

Marc B, Martis A, Moreau C, Arlie G, Kintz P, Leclerc J (2007). [Acute *Datura stramonium* poisoning in an emergency department]. Presse Med. 36: 1399–1403.

McHenry LE, Hall RC (1978). Angel's trumpet. Lethal and psychogenic aspects. J Fla Med Assoc. 65: 192–196.

Michalodimitrakis M, Koutselinis A (1984). Discussion of „*Datura stramonium*: a fatal poisoning“. J Forensic Sci. 29: 961–962.

Mikolich JR, Paulson GW, Cross CJ (1975). Acute anticholinergic syndrome due to Jimson seed ingestion. Clinical and laboratory observation in six cases. Ann Intern Med. 83: 321–325.

Mirakhur RK (1978). Comparative study of the effects of oral and i.m. atropine and hyoscine in volunteers. Br J Anaesth. 50: 591–598.

Miraldi E, Masti A, Ferri S, Barni C, I (2001). Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. Fitoterapia. 72: 644–648.

Möbus U, Demmler G, Schulz K (2002). [Accidental drowning due to tropane alkaloid abuse]. Arch Kriminol. 210: 16–21.

Möbus U, Felscher D, Schulz K (1999). [Nightshade plants act almost like LSD. Poisoning cases are on the rise]. MMW Fortschr Med. 141: 46–48.

Nakashima E, Ishizaki J, Takeda M, Matsushita R, Yokogawa K, Ichimura F (1993). Pharmacokinetics of anticholinergic drugs and brain muscarinic receptor alterations in streptozotocin diabetic rats. Biopharm Drug Dispos. 14: 673–684.

Namera A, Yashiki M, Hirose Y, Yamaji S, Tani T, Kojima T (2002). Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography-mass spectrometry. Forensic Sci Int. 130: 34–43.

Niess C, Schnabel A, Kauert g (1999). [Angel trumpet: a poisonous garden plant as a new addictive drug?]. Dtsch Med Wochenschr. 124: 1444–1447.

Nogué S, Pujol L, Sanz P, de la TR (1995). *Datura stramonium* poisoning. Identification of tropane alkaloids in urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Int Med Res. 23: 132–137.

Padula LZ, Bandoni AL, Rondina RV, Coussio JD (1976). Quantitative determination of total alkaloids and scopolamine in *Datura ferox* growing in Argentina. Planta Med. 29: 357–360.

Pan Y, Wang X, Hu X (2007). Cytotoxic withanolides from the flowers of *Datura metel*. J Nat Prod. 70: 1127–1132.

Papoutsis I, Nikolaou P, Athanaselis S, Stefanidou M, Pistos C, Spiliopoulou C, Maravelias C (2010). Mass intoxication with *Datura innoxia* – case series and confirmation by analytical toxicology. Clin Toxicol (Phila). 143–145.

PDR for Herbal Medicines (1998). 1. Auflage. Medical EconomicEconomics Company, Montvalle, New Jersey.

Pietsch J, Koch I, Hermanns-Clausen M, Huller G, Wagner R, Dressler J (2008). Pediatric plant exposures in Germany, 1998–2004. Clin Toxicol (Phila). 46: 686–691.

Pribilla O, Schlosser L (1957). [Atropine poisoning with fatal outcome in infancy]. Arch Toxikol. 16: 248–256.

Renner UD, Oertel R, Kirch W (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. Ther Drug Monit. 27: 655–665.

Rodgers GC Jr., Von Kanel RL (1993). Conservative treatment of jimsonweed ingestion. Vet Hum Toxicol. 35: 32–33.

Seeger R, Neumann HG (1986). [DAZ-Giftlexikon: Hyoscyamin – Atropin und Hyoscin (Scopolamin)]. Deutsche Apotheker Zeitung. 126: 1930–1934.

Shah CS, Khanna P (1965). A note on the alkaloidal content of *Datura innoxia* Miller. J Pharm Pharmacol. 17: 115–117.

Shah CS, Saoji AN (1966). Alkaloidal estimation of aerial parts of *Datura arborea* LINN. Planta Med. 14: 465–467.

Shervette RE, III, Schydlower M, Lampe RM, Fearnow RG (1979). Jimson „loco“ weed abuse in adolescents. Pediatrics. 63: 520–523.

Siddiqui BS, Arfeen S, Begum S, Sattar FA (2005). Daturacin, a new withanolide from *Datura innoxia*. Nat Prod Res. 19: 619–623.

Spinks AB, Wasiak J, Villanueva EV, Bernath V (2007). Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database Syst Rev. 3: CD002851.

Steenkamp PA, Harding NM, van Heerden FR, van Wyk BE (2004). Fatal *Datura* poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. Forensic Sci Int. 145: 31–39.

Teuscher E und Lindequist U (2010). Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage. Nikol Verlag, Stuttgart.

Urich RW, Bowerman DL, Levisky JA, Pflug JL (1982). *Datura stramonium*: a fatal poisoning. J Forensic Sci. 27: 948–954.

Vanderhoff BT, Mosser KH (1992). Jimson weed toxicity: management of anticholinergic plant ingestion. Am Fam Physician. 46: 526–530.

Virtanen R, Kanto J, Iisalo E, Iisalo EU, Salo M, Sjovall S (1982). Pharmacokinetic studies on atropine with special reference to age. Acta Anaesthesiol Scand. 26: 297–300.

Vitale AA, Acher A, Pomilio AB (1995). Alkaloids of *Datura ferox* from Argentina. J Ethnopharmacol. 49: 81–89.

Wagner RA, Keim SM (2009). Plant Poisoning, Alkaloids – Tropane. eMedicine medscape com. http://emedicine.medscape.com/article/816657-overview (Stand: 23.03.2010).

Washburne C (1968). Primitive religion and alcohol. Int J Comp Sociol. 9: 97–105.

16 *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott (Wurmfarn)

16.1 Ergebnis

Aus der mittlerweile obsoleten arzneilichen Anwendung von *Dryopteris filix-mas* sind schwerwiegende Risiken durch die Einnahme von *Dryopteris filix-mas* und Zubereitungen daraus bekannt. Es wird empfohlen, *Dryopteris filix-mas* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

16.2 Stellungnahme

16.2.1 Identität der Pflanze (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; HagerDIGITAL, 2008; Kwasniewski, 1952; USDA-ARS GRIN Taxonomy, 2010)

- Familie: *Dryopteridaceae* (Wurmfarngewächse)
- Gattung: *Dryopteris* (Wurmfarne)
- Art: *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott
- Synonyme: *Aspidium filix-mas* (L.) SW., *Lastrea filix-mas* (L.) PRESL., *Nephrodium filix-mas* MICHX. OD. (L.) RICH., *Polypodium filix-mas* L., *Polystichum filix-mas* ROTH
- gebräuchliche Bezeichnungen: Bandwurmkraut, Farnkraut, Farnmännlein, Farnkrautmännlein, Schavel, Audernkraut, Federfarn, Flohkraut, Gemeiner Wurmfarn, Johanniswurz, Männliches Farnkraut, Waldfarn, Wanzenkraut, Wanzenwurz u.a.; engl.: male fern
- bewertete Teile: Rhizom und Kraut
- geographische Herkunft: Europa, Nordamerika, Nordasien
- Anbau- und Erntebedingungen: Wildbestände, Rhizom wird gesammelt und getrocknet

16.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

16.2.3 Chemische Zusammensetzung

Toxikologisch relevante Inhaltsstoffe von *Dryopteris filix-mas* sind Acylphloroglucinole. Dabei handelt es sich um Phloroglucinderivate, die am Ring einen Acetyl-, Propionyl- (P), Butyryl- (B), Isobutyryl-, Valery-, Isovaleryl- oder 2-Methylbutyrylrest und einen oder mehrere Alkylreste tragen (Tabelle 16.1). Sie kommen als Monomere oder Oligomere vor und sind gut in organischen Lösungsmitteln und schlecht oder nicht in Wasser löslich (Kwasniewski, 1952; Teuscher und Lindequist, 2010). Die nachgewiesenen Monomere (z.B. Aspidinol) sind wahrscheinlich Artefakte, die durch Depolymerisation in alkalischem Milieu entstehen (Teuscher und Lindequist, 2010). Filixsäuren (Filicin) sind ein Gemisch aus sechs Homologen mit drei Hauptkomponenten: Filixsäure BBB, Filixsäure PBB und Filixsäure PBP (RÖMPP Online, 2009; Penttilä und Sundman, 1963). Filmaron (Aspidinolfilizin) wurde 1904 von Kraft beschrieben und ist eine instabile Verbindung, die für die anthelmintische Wirkung verantwortlich sein soll (Kaft, 1904).

Acylphloroglucinole sind in den internen Drüsenhaaren von Rhizom und Blattbasen lokalisiert. Die Zusammensetzung der Phloroglucinolderivate im Wurmfarnkraut entspricht der des Rhizoms, der Gehalt ist mit weniger als 10 % deutlich niedriger (HagerDIGITAL, 2008).

Acylphloroglucinole sind auch in anderen Pflanzenarten bekannt, toxikologisch relevant scheinen nur die Acylphloroglucinole der *Dryopteris*-Arten zu sein (Teuscher und Lindequist, 2010).

Tabelle 16.1: Acylphloroglucinole des *Dryopteris filix-mas*

Stoff		CAS-Nummer
Aspidinol	(Monomer)	519-40-4
Albaspidin BB	(Dimer)	58409-52-2
Desaspidin BB	(Dimer)	114-43-2
Flavaspidsäure BB	(Dimer)	114-42-1
Phloraspin (syn. Flavaspidinin)	(Dimer)	1763-14-0
Filixsäure BBB	(Trimer)	4482-83-1
Filixsäure PBB	(Trimer)	49582-09-4
Filixsäure PBP	(Trimer)	51005-85-7
Filmaron (syn. Aspidinolfilizin)	(Tetramer)	

Im Rhizom des *Dryopteris filix-mas* wurden 0,12 % Albaspidin, 0,31 % Flavaspidsäure, 0,2 % Desaspidin und 0,19 % Filixsäure nachgewiesen (Teuscher und Lindequist, 1994[136]).

Das Rhizom liefert bei Extraktion mit Ether 1–8 % einer öligen Flüssigkeit, die zu etwa einem Drittel aus Acylphloroglucinolen besteht. Dieses Gemisch wird bei *Dryopteris filix-mas* und verwandten Arten Rohfilizin genannt (PDR for Herbal Medicines, 1998; Jaretzky und Krasemann, 1956; Teuscher und Lindequist, 2010). Der Extrakt- und Rohfilizingehalt unterliegt starken Schwankungen, begründet durch Unterschiede in Herkunft und Standort sowie die Einsammlungszeiten (Ackermann und Mühlemann, 1946).

Inhaltsangaben zum Extrakt liegen von Kraft (1904) vor: 5 % Filmaron, 3,5 % Filixsäure, 2,5 % Flavaspidsäure, 0,1 % Aspidinol, 0,1 % Flavaspidinin und 0,05 % Albaspidin.

Das Rohfilizin setzt sich vor allem aus 50–60 % Flavaspidsäure und ca. 25 % Filixsäuren zusammen (HagerDIGITAL, 2008).

16.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

16.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Die biologische Wirksamkeit der Droge reduziert sich bei Trocknung um das 1,5-Fache und nach einem Jahr Lagerung um das 4,5-Fache (HagerDIGITAL, 2008).

Acylphloroglucinole sind gegenüber Sauerstoffeinwirkung und Licht sehr empfindlich und instabil in alkalischen Lösungen (HagerDIGITAL, 2008; Teuscher und Lindequist, 2010).

[136] Diese Information ist in der nachfolgenden Auflage (Teuscher und Lindequist, 2010) nicht mehr enthalten.

16.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

16.2.7 Andere Verwendungszwecke

Als Arzneimittel sind die Wurmfarnblätter, das Wurmfarnkraut und der Wurmfarnwurzelstock beschrieben (Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993). Ein Extrakt des Wurmfarns wurde Anfang des 20. Jahrhunderts häufig zur Behandlung von Wurmerkrankungen verwendet. In den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Extrakt wegen einiger Vergiftungsfälle verboten (WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis, 2005).

16.2.7.1 Wurmfarnwurzel

Die Wurzel des Wurmfarns wurde im Altertum zur Behandlung von Wurmerkrankungen eingesetzt. Im 18. Jahrhundert war Wurmfarn Bestandteil zahlreicher „Geheimmittel“ gegen Bandwürmer. Es wurden 2–6 g des gepulverten Rhizoms über 2–4 Tage unter Nachgabe eines Abführmittels von Erwachsenen eingenommen. Im 19. Jahrhundert wurde ein Etherextrakt („Oleum Filicis maris“, „Extractum Filicis resinosum“) hergestellt (Kwasniewski, 1952). Die Zubereitung des Extraktes erfolgt durch erschöpfende Perkolation mit Ether, Abdestillieren des Ethers und Eindampfen bei maximal 50 °C zu einem von Ether völlig freien Extrakt bzw. im Vakuum zum Trockenextrakt. Der Extrakt wird mit einer entsprechenden Menge fetten Speiseöls auf den geforderten Gehalt eingestellt (HagerDIGITAL, 2008). Filmaronöl (Aspidinolfilizinöl, Apsidinol filicinum oleo solutum) ist eine 10 %ige Lösung von Aspidinolfilicin in neutralem Pflanzenöl (HagerDIGITAL, 2008).

Laut DAB 6 war die gebräuchliche Einzel- und Tagesdosis 6–8 g des Extraktum Filicis für Erwachsene und 4–6 g für Kinder von 4–12 Jahren. Die Einzel- und Tagesmaximaldosis für Erwachsene lag bei 10 g. Wegen der magenreizenden und Übelkeit hervorrufenden Wirkung wurde die Anwendung in Gelatinekapseln oder mit einer Magensonde empfohlen. Nach erfolgloser Kur sollte die Verabreichung wegen der Gefahr einer Vergiftung niemals innerhalb der nächsten 7–10 Tage wiederholt werden, möglichst erst nach mehreren Wochen (HagerDIGITAL, 2008; Kwasniewski, 1952). Für Filmaronöl (Aspidinolfilicinum oleo solutum, DAB 6) beträgt die größte Einzel- und Tagesgabe 20 g. Diese Dosierung liegt häufig im toxischen Bereich (HagerDIGITAL, 2008).

Weitere beschriebene Anwendungen sind die Behandlung von Nasenbluten, starken Menstruationsblutungen, Wunden und Tumoren (Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database, 2008). Auch die Verwendung als Abortivum ist bekannt (Kwasniewski, 1952).

In der Veterinärmedizin wurde Wurmfarnwurzel zur Behandlung von Bandwurm- und Leberegelerkrankungen von Rind, Ziege und Schaf angewendet. Heute ist diese Verwendung obsolet (HagerDIGITAL, 2008).

Äußerlich wurde eine Abkochung des Rhizoms zu Fußbädern, bei Rheuma, Krampfadern und gichtigen Fußleiden sowie zur Behandlung alter eitriger Geschwüre und Wunden eingesetzt. Verbrennungen wurden mit dem frischen Presssaft des Rhizoms behandelt und eine Salbe wurde bei Hämorrhoiden eingesetzt. Die Wirksamkeit bei den genannten Anwendungen ist nicht belegt (HagerDIGITAL, 2008; Kwasniewski, 1952).

16.2.7.2 Wurmfarnkraut

Zubereitungen des Wurmfarnkrauts wurden zur Behandlung von Band- und Plattwurmbefall eingesetzt (PDR for Herbal Medicines, 1998; Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993). Äußerlich wurde es als Bestandteil von Salben zur Behandlung von Fuß- und Beinschmerzen, schmerzhafter Ballenbildung und Durchblutungsstörungen verwendet. Die Krautwedel sollen als Kissen aufgelegt gegen Rheuma, schmerzlindernd bei Hexenschuss und Ischias wirken. Auch bei Ohren- und Zahnschmerzen sowie Schlafstörungen wurden Zubereitungen des Wurmfarnkrautes angewendet. Die Wirksamkeit dieser Anwendungen ist nicht belegt (PDR for Herbal Medicines, 1998; HagerDIGITAL, 2008; Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993).

16.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

Das *Committee for Proprietary Medical Products* (CPMP) hat das Rhizom von *Dryopteris filix-mas* als pflanzliche Droge mit schwerwiegenden Risiken eingestuft (CPMP, 1992). Die Bestandteile der Droge sind sehr toxisch und schwere Vergiftungen können auftreten, wenn die Absorption erhöht ist.

In der von der Kommission E des Bundesgesundheitsamtes verfassten Negativmonographie kann aufgrund der Risiken eine innere Anwendung von *Dryopteris filix-mas* nicht vertreten werden. Zahlreiche Vergiftungen, auch mit tödlichem Ausgang, sind durch Einnahme von Zubereitungen aus Wurmfarnwurzelstock in therapeutischer Dosis beschrieben. Die innere Anwendung der Droge ist obsolet. Für die Behandlung von Wurmerkrankungen stehen wirksamere und risikoärmere therapeutische Alternativen zur Verfügung (Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993).

Filicis rhizoma und seine Zubereitungen sowie Filmaron sind in Deutschland verschreibungspflichtig (AMVV, Anlage I).

16.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Pflanze wird nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

16.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

Das Rhizom des *Dryopteris filix-mas* wirkt anthelmintisch und stark zelltoxisch (Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993). Für die anthelmintische und toxische Wirkung sind die Acylphloroglucinole verantwortlich (Teuscher und Lindequist, 2010).

Zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gibt es keine gesicherten Daten. Die Acylphloroglucinole wirken lähmend auf die glatte Muskulatur (HagerDIGITAL, 2008). Durch die tödliche Vergiftung eines 2-jährigen Jungen mit Filmaron ist bekannt, dass Filmaron nach Gabe über eine Duodenalsonde im Magen-Darm-Trakt, in der Leber, den Nieren und im Gehirn nachweisbar ist (Heyndrickx et al., 1966).

16.2.10.1 Toxische Wirkungen

Selbst bei therapeutischen Gaben können Übelkeit, Erbrechen, starke Kopfschmerzen und Durchfälle auftreten (PDR for Herbal Medicines, 1998; Kwasniewski, 1952).

Häufig kommt es zunächst zu einer lokalen gastrointestinalen Reizung und einer Hyperämie im Magen-Darm-Trakt. Darauf folgt Unwohlsein, Übelkeit, gelegentliches Erbrechen und Diarrhoe (HagerDIGITAL, 2008; Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993).

Nach Resorption treten Schwindel, starke Kopfschmerzen, Benommenheit, Krämpfe, die in Lähmungen übergehen können, Dyspnoe, respiratorische und kardiale Insuffizienz, Arrhythmien, Tremor, Konvulsionen, Stimulierung der Uterusmuskulatur, Psychosen und eventuell Bewusstlosigkeit auf. Auch die Leber- und Nierenfunktion können beeinträchtigt sein. Eine Sehnervatrophie kann zur vorübergehenden oder dauerhaften Erblindung führen (Filixamaurose) (HagerDIGITAL, 2008; Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, 1993; Kwasniewski, 1952). Die leichteste Form der Augenschädigung ist die Xanthopsie. Der Ablauf der Augenschädigung ist sehr variabel und die Prognose unberechenbar (Hänel, 1950). Subakute Vergiftungserscheinungen sind Ikterus, Albuminurie und normochrome Anämie (Hänel, 1950; Kwasniewski, 1952). In schweren Fällen tritt der Tod entweder unmittelbar nach einem starken Krampfanfall ein oder stufenweise durch zunehmende Atemlähmung (Kwasniewski, 1952).

Die Giftwirkung des Filixextraktes ist vom Alter und dem Standort der Pflanze sowie der Disposition der Personen abhängig. Toxische Dosen des Filixextraktes liegen zwischen 3 und 27 g (Wilkoewitz, 1930). Dauerhafte Erblindung wurde bereits nach 10 g des ätherischen Filixextraktes beobachtet (Hänel, 1950). Die letale Dosis beim Menschen beträgt etwa 10–20 g Extractum Filicis (HagerDIGITAL, 2008; Teuscher und Lindequist, 2010).

Einseitige Erblindung wurde nach Einnahme von 6 bzw. 3 g Filmaronöl beobachtet (Hänel, 1950). Todesfälle besonders bei Kindern nach Gabe von Filmaronöl sind bekannt (PDR for Herbal Medicines, 1998).

Von 121 Vergiftungsfällen mit Wurmfarnextrakten erlitten 47 Personen eine dauerhafte Erblindung und 17 Menschen starben (WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis, 2005; Hänel, 1950).

16.2.10.2 Kontraindikation

Filix-Zubereitungen sollen insbesondere bei älteren Menschen und Kindern unter vier Jahren nicht angewendet werden (PDR for Herbal Medicines, 1998; HagerDIGITAL, 2008). Besonders gefährdet sind auch Personen mit Anämie, Herz-, Leber-, Nierenerkrankungen und Diabetes sowie Schwangere (PDR for Herbal Medicines, 1998). Gleichzeitiger Genuss von Alkohol ist streng kontraindiziert, da dieser die Resorption und damit die Giftwirkung fördert (Hänel, 1950).

16.2.11 Risikocharakterisierung

Eine arzneiliche Verwendung des Wurmfarns oder Zubereitungen daraus ist wegen der Risiken und der geringen therapeutischen Breite seit Langem obsolet (PDR for Herbal Medicines, 1998; HagerDIGITAL, 2008).

Vergiftungsfälle sind vorwiegend bei medizinischer Anwendung der Extrakte beschrieben (Teuscher und Lindequist, 2010).

Die verfügbaren Daten zum *Dryopteris filix-mas* stammen von Anfang und Mitte des letzten Jahrhunderts. Die Datenlage entspricht daher nicht den heutigen Anforderungen. Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik fehlen. Es ist nicht bekannt, welche Inhaltsstoffe neben Filmaron für die toxischen Wirkungen verantwortlich sind.

Toxische Dosen sind nicht bekannt für die einzelnen Pflanzenteile.

Aus den verfügbaren Daten kann man schlussfolgern, dass der Verzehr von *Dryopteris filix-mas* mit hoher Wahrscheinlichkeit gesundheitsschädlich ist. Es kann zu schweren und dauerhaften Beeinträchtigungen kommen. Todesfälle sind zumindest für Extraktzubereitungen beschrieben.

16.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Aufgrund der schwerwiegenden Risiken, die für die arzneiliche Anwendung beschrieben sind, wird empfohlen, *Dryopteris filix-mas* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

16.4 Referenzen

Ackermann M, Mühlemann H (1946). Untersuchung über die biologische Wertbestimmung, Wirksamkeit und Herstellung von Farnextrakten aus einheimischen Farnen. Pharmaceutica Acta Helvetiae. 21: 157–177.

CPMP (1992). List of Herbal Drugs with Serious Risks. http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/hmpc/CPMP %20List %20of %20herbs %20with %20 serious %20risks.pdf (Stand: 23.03.2010).

Giftpflanzen – Pflanzengifte (2008). 5. Auflage. Nikol Verlag, Landsberg.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

Hänel L (1950). Beitrag zur Toxikologie der gebräuchlichsten Anthelminthica. Pharmazie. 5: 18–23.

Heyndrickx A, Coulier V, Ureel J (1966). An acute fatal poisoning of a child due to the anthelmintic aspidinolfilicin (Filmaron). J Pharm Belg. 21: 387–396.

Jaretzky R, Krasemann R (1956). Beträge zur Methodik biologischer Wertbestimmungen. 1. Mitteilung: Untersuchungen an Farnen. Archiv der Pharmazie. 289: 218–221.

Kaft F (1904). Über das Filmaron, die anthelmintisch wirkende Substanz des Filixextraktes. Archiv der Pharmazie. 242: 489–500.

Kommission E des Bundesgesundheitsamtes (24.09.1993). *Dryopteris filix-mas* (Wurmfarn). Bundesanzeiger 180.

Kwasniewski V (1952). Über Dryopteris Filix mas L. Schott. Pharmazie. 7: 381–386.

PDR for Herbal Medicines (1998). 1. Auflage. Medical Economics Company, Montvalle.

Penttilä A, Sundman J (1963). The Structures of Filixic Acid. Acta Chemica Scandinavica. 17: 191–198.

Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database (2008). 10. Auflage. Therapeutic Research Faculty, Stockton, CA.

RÖMPP Online (2009). Thieme, Stuttgart. http://www.roempp.com/prod/index1.html.

Teuscher E und Lindequist U (1994). Biogene Gifte. 2. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.

Teuscher E und Lindequist U (2010). Biogene Gifte. 3. Auflage. Wissenschafltiche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

USDA-ARS GRIN Taxonomy (2010). *Dryopteris filix-mas*. http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?14724 (Stand: 09.11.2011)

WHO/FAO/OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniosis/cysticercosis (2005). WHO/OIE/FAO, Paris.

Wilkoewitz K (1930). Filixextrakt-Vergiftungen. Archives of Toxicology. 1: C19–C24.

17 *Salvia divinorum* Epling & Jativa (Aztekensalbei)

17.1 Ergebnis

Salvia divinorum ist als psychotrope Pflanze bekannt und ihre Wirkungen sind auf den Inhaltsstoff Salvinorin A zurückzuführen. Langzeitwirkungen und das suchterzeugende Potential sind noch nicht ausreichend untersucht. Es besteht ein hohes Missbrauchspotential der Blätter als halluzinogene Droge. Die Risikobewertung von *Salvia divinorum* und ihrer Zubereitungen anhand der verfügbaren Daten auf Level A des EFSA-Leitfadens ergeben Sicherheitsbedenken. Dementsprechend wird eine Aufnahme in Liste A des Anhangs III der Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 empfohlen.

17.2 Stellungnahme

17.2.1 Identität der Pflanze (Tropicos. org. Missouri Botanical Garden, 2009; USDA, 2009a; USDA, 2009b)

- Familie: *Lamiaceae*
- Tribus: *Mentheae*
- Gattung: *Salvia* L.
- Art: *Salvia divinorum* Epling & Jativa (mit ca. sieben Exemplaren)
- weitere gebräuchliche Namen: Aztekensalbei, Zaubersalbei, Wahrsagesalbei, Hirtenkraut, Marias Kraut; englisch: divining sage, herb-of-the-virgin, Sally D, magic mint, Sadi, Mexican mint; spanisch: Hojas de la Pastora, hierba de la virgen, hierba de Maria; französisch: sauge des devins; mazatekisch: Ska Maria Pastora
- Pflanzenteile, die Gegenstand der Bewertung sind: Blätter
- geographische Herkunft: Nordamerika, Mexico, Oaxaca (Region)
- Anbau- und Erntebedingungen: hauptsächlich vegetative Vermehrung

17.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Lebensmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

17.2.3 Chemische Zusammensetzung

Hauptinhaltsstoffe des *Salvia divinorum* sind Neoclerodan-Diterpene (chemische Struktur bei (Grundmann et al., 2007):

- Salvinorin A (synonym: Divinorin A; CAS 83729-01-5) (Ortega et al., 1982; Valdes, III et al., 1984)
- Salvinorin B (Ortega et al., 1982; Valdes, III et al., 1984)
- Salvinorin C (Valdes, III et al., 2001)
- Salvinorin D-F (Munro and Rizzacasa, 2003)
- Salvinorin G (Lee et al., 2005)
- Salvinorin H & I (Shirota et al., 2006)
- Divinatorin A–C (Bigham et al., 2003)
- Divinatorin D & E (Lee et al., 2005)
- Divinorin F (Shirota et al., 2006)
- Salvidivin A–D (Shirota et al., 2006)
- Salvinicin A & B (Harding et al., 2005)

Weitere, für die Bewertung nicht relevante Inhaltsstoffe sind anderweitig beschrieben (Valdes, III, 1986; Giroud et al., 2000; Bigham et al., 2003; Lee et al., 2005; Shirota et al., 2006).

In Tabelle 17.1 sind die nachgewiesenen Mengen von Salvinorin A und B in getrockneten Blättern und Konzentraten sowie Extrakten zusammengefasst. Daneben ist mengenmäßig nur noch Salvinorin C (5,9–6,2 mg/g) von Bedeutung, während Salvinorin D (0,5 mg/g), E (0,2–0,3 mg/g) und F (1,6–1,5 mg/g) in deutlich geringeren Konzentrationen vorliegen (Medana et al., 2006). Über die Konzentrationen der anderen Inhaltsstoffe liegen keine Daten vor. Der Gehalt von Salvinorin A in den Blättern von *Salvia divinorum* variiert nicht nur zwischen den Klonen, sondern auch innerhalb eines Klons, während die Konzentration in einer Pflanze unabhängig vom Entwicklungsstadium meist sehr konstant ist (Gruber et al., 1999; Siebert, 2004). Die spezifischen Wachstumsbedingungen und Umwelteinflüsse, welche die Salvinorin-A-Konzentration beeinflussen, konnten noch nicht identifiziert werden (Siebert, 2004). Salvinorin A befindet sich hauptsächlich in den Blättern. In den Sprossachsen der Pflanzen wurden nur geringe Mengen nachgewiesen (≈ 4 % der Gehalte in den Blättern) (Gruber et al., 1999).

Tabelle 17.1: Gehalt von Salvinorin A und Salvinorin B in getrockneten Blättern (und Extrakten)

Substanz	mg/g getrocknete Blätter		Referenz
Salvinorin A	0,89–3,70	(Mittel: 2,69 ± 0,67, n=5)	(Gruber et al., 1999)
Salvinorin A	3,2–5,0	(4,1–38,9 in Extrakten)	(Tsujikawa et al., 2008)
Salvinorin A	1,9–5,8	(inklusive Konzentrate)	(Maruyama et al., 2008)
Salvinorin A	0,41	(0,13–1,14 in Konzentraten)	(Wolowich et al., 2006)
Salvinorin A	7,7		(Pichini et al., 2005)
Salvinorin A	7,6–7,8		(Medana et al., 2006)
Salvinorin B	4,2–10,4		(Medana et al., 2006)
Salvinorin B	0,10–0,17	(0,26–2,42 in Extrakten)	(Tsujikawa et al., 2008)

17.2.4 Spezifikation

Es sind keine Spezifikationen bekannt.

17.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanze und der pflanzlichen Zubereitungen

Salvinorin A ist unter normalen Lagerbedingungen relativ stabil und auch in neutraler Lösung zeigt sich keine chemische Veränderung (Siebert, 2004; Tsujikawa et al., 2009).

17.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

17.2.7 Andere Verwendungszwecke

Andere Verwendungszwecke sind nicht bekannt.

17.2.8 Bewertungen und Einstufungen durch andere Gremien

Salvia divinorum (Pflanze und Pflanzenteile) unterliegt seit 2008 dem Betäubungsmittelgesetz und zählt zu den nicht verkehrsfähigen Betäubungsmitteln in Deutschland (Anlage I, BtMG).

17.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Blätter von *Salvia divinorum* werden aufgrund ihrer halluzinogenen Wirkung als Rauschdroge verwendet (Giroud et al., 2000). Konsumenten sind vor allem junge Erwachsene und Jugendliche (mit einer Prävalenz für Drogenkonsum), wobei es nur eine geringe Tendenz zum wiederholten Gebrauch gibt und die Erfahrungen als mäßig angenehm beschrieben werden (Bucheler et al., 2005; Khey et al., 2008; Lange et al., 2008). In den USA haben schätzungsweise bereits 1,8 Millionen Menschen (im Alter von 12 Jahren oder älter) *Salvia divinorum* konsumiert, davon allein 750.000 Personen im Jahr 2007 (Drug Enforcement Administration, 2009).

- Die Blätter von *Salvia divinorum* können auf verschiedene Arten konsumiert werden (Valdes, III et al., 1983; Siebert, 1994; Giroud et al., 2000; Siebert, 2008; Siebert, 2009):
- Die Blätter (ca. 50–100 Stück) werden ausgepresst oder zermahlen und der gewonnene Saft wird, eventuell mit Wasser verdünnt, getrunken.
- Frische Blätter werden gekaut (10 große frische Blätter ≈ 30 g, nach einer anderen Quelle 8–28 große Blätter) oder 2–8 g getrocknete Blätter (ca. 8–28 große, getrocknete Blätter) werden erst für 10 min in Wasser eingeweicht und dann zu einem Priem gerollt und gekaut.
- Getrocknete Blätter (1–2 große Blätter ≈ 0,25–0,5 g) werden geraucht.

Salvia divinorum wird von den Konsumenten bevorzugt geraucht (Gonzalez et al., 2006).

Ursprünglich wurden die frischen Blätter der Pflanze von Indianern in der Sierra Mazateca (Mexiko) verwendet, um diverse Empfindungen und Visionen für Wahrsagerituale zu induzieren. Dazu wurde aus 20–80 oder mehr frischen Blättern ein Aufguss bereitet. Dieser wird als extrem bitter beschrieben. Für die medizinische Anwendung als Tonikum, Allheilmittel oder Wundermittel zur Behandlung von Durchfall, Kopfschmerzen und Rheuma wurden dagegen nur 4–5 frische oder getrocknete Blätter verwendet (Valdes, III et al., 1983; Valdes, III, 1994).

Es liegen keine Informationen über die (mittlerweile illegale) Verwendung von *Salvia divinorum* in Deutschland vor. Die hier angegebenen Verzehrsmengen sind entweder Publikationen entnommen, die den traditionellen Gebrauch der Pflanze beschreiben, oder entstammen Gebrauchsanweisungen aus dem Internet. Über den tatsächlichen Konsum kann daher keine Aussage getroffen werden.

17.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

17.2.10.1 Humane Daten

17.2.10.1.1 Kinetik

Hauptwirkstoff von *Salvia divinorum* ist das Halluzinogen Salvinorin A. Es unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt, was zum Wirkverlust führt (Siebert, 1994). Über die Mundschleimhaut oder inhaliert wird Salvinorin A ohne Wirkverlust schnell aufgenommen (Tabelle 17.2). Die Dauer der Wirkung wird vor allem durch den Aufnahmeweg bestimmt und ist relativ kurz (Tabelle 17.2). Die kurze Wirkdauer korreliert mit einer raschen Elimination. In einer Untersuchung mit zwei Probanden kann nach dem Rauchen von 75 mg getrockneten Blättern, was der theoretischen Aufnahme von 0,58 mg Salvinorin A entspricht, sowohl im Speichel (nach 1 h) als auch im Urin (0–1,5 h nach Aufnahme) Salvinorin A nachgewiesen werden. Die im Urin ausgeschiedene Menge entspricht 0,4 % bzw. 1,2 % der theoretisch aufgenommenen Salvinorin-A-Dosis (Pichini et al., 2005).

17.2.10.1.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Die Wirkungen von *Salvia divinorum* sind sowohl abhängig von der Dosierung als auch den Umgebungsbedingungen und können nach verschiedenen Stärkegraden unterschieden werden. Diese reichen von Entspannung und gesteigerter Sinneswahrnehmung über eine veränderte Wahrnehmung, leichten bis lebhaften Visionen bis hin zu Bewusstseinsverlust und schlafwandlerischem Verhalten (Siebert, 1994; Siebert, 2008):

Die Halluzinationen variieren von Person zu Person und können folgende Wirkungen umfassen bzw. mit diesen verbunden sein (Siebert, 1994; Roth et al., 2004; Bucheler et al., 2005; Gonzalez et al., 2006; Hoover et al., 2008):

- Visionen von Menschen, Objekten, Orten, zweidimensionalen Oberflächen
- Eindruck einer raumzeitlichen Verschiebung
- Depersonalisierung
- psychedelische Veränderungen der visuellen Wahrnehmung und Stimmung
- somatische Empfindungen (z.B. Prickeln auf der Haut, fieberähnliche Hitzewallung, Klingeln im Ohr, Empfindung von Bewegung)
- Muskelzuckungen, unkontrollierbares hysterisches Gelächter, Müdigkeit

Salvinorin A ist ein κ-Opioidrezeptor-Agonist. Bekannte Wirkungen von κ-Opioidrezeptor-Agonisten beim Menschen sind Wahrnehmungsstörungen, Dysphorie, Depersonalisierung, reduziertes Schmerzempfinden, Sedierung, Verwirrung, Schwindel, Diurese (Pfeiffer et al., 1986; Walsh et al., 2001). Nicht alle sind auch für *Salvia divinorum* bzw. Salvinorin A beschrieben, was eventuell auf die geringe wissenschaftliche Datenlage zurückzuführen ist.

Tabelle 17.2: Effekteintritt und -dauer von *Salvia divinorum* oder Salvinorin in Menschen in Abhängigkeit von Dosis und Aufnahmeweg (n – Anzahl der Probanden)

Substanz	Dosis	n	Route	Effekt (siehe Abschnitt 15.2.10.1)	Referenz
Salvia divinorum Blätter	10 große Blätter (≈ 30 g)	6	peroral (schnell geschluckt)	keine	(Siebert, 1994)
Salvia divinorum Blätter	10 große Blätter (≈ 30 g)	6	bukkal (10 min kauen ohne zu schlucken)	Wirkung nach 5–10 min für ≈ 1 h, allmähliche Abnahme der Wirkung innerhalb einer weiteren Stunde	(Siebert, 1994)
Salvia divinorum Blätter	75 mg getrocknete Blätter (≈ 0,58 mg Salvinorin A)	2	Inhalation (Rauchen)	Wirkung innerhalb von 30 s, volle Wirkung nach 3–5 min für 15–20 min	(Pichini et al., 2005)
Salvia divinorum Extrakt oder Blätter	? *	32	Inhalation (Rauchen) (z.T. kombiniert mit sublingualer Applikation	Wirkung innerhalb von <1 min, Dauer bis zu 15 min	(Gonzalez et al., 2006)
Salvinorin A (verkapselt)	10 mg	20	peroral	keine	(Siebert, 1994)
Salvinorin A (auf die Mundschleimhaut gesprüht)	2 mg	20	bukkal	ineffektiv und inkonsistente Ergebnisse	(Siebert, 1994)
Salvinorin A (vaporisiert)	0,2–2,6 mg	20	Inhalation	innerhalb von 30 s volle Wirkung für ≈ 5–10 min, allmähliche Abnahme der Wirkung über ≈ 20–30 min **	(Siebert, 1994)
Salvinorin B und C	? *	1	? *	nicht psychoaktiv	(Siebert, 2004)

* keine Angaben
** vergleichbar mit dem Rauchen von *Salvia-divinorum*-Blättern

Bezüglich der Wirkung als Opiodrezeptor-Agonist stellt sich die Frage nach dem Suchtpotential von *Salvia divinorum* bzw. Salvinorin A. Diese kann bisher nicht eindeutig beantwortet werden. Fallberichte und Konsumentenbefragungen deuten auf ein relativ geringes Suchtverhalten im Vergleich zu anderen Freizeitdrogen (Gonzalez et al., 2006).

Bei einer Befragung von Konsumenten zur Wirkung von *Salvia divinorum* wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede angegeben (Gonzalez et al., 2006). Die im Tierversuch mit Affen beschriebenen Unterschiede hinsichtlich der Wirkung auf die Prolaktinfreisetzung (siehe Seite 314) sind aber auch für Dynorphin, einem endogenen κ-Opioidrezeptor-Agonisten, in einer Humanstudie beschrieben worden (Kreek et al., 1999; Butelman et al., 2007). Die Frage, ob Frauen möglicherweise sensibler reagieren, kann noch nicht beantwortet werden.

17.2.10.2 Ergebnisse aus Tierversuchen

17.2.10.2.1 Kinetik

Untersuchungen zur Pharmakokinetik in Rhesusaffen bestätigen die Beobachtungen beim Menschen. Die intravenöse Applikation, die hinsichtlich des raschen Anstiegs der Konzentration im Blut vergleichbar zum Rauchen sein soll, führt zu sedierenden und entspannenden Effekten innerhalb von 1–2 min (Schmidt et al., 2005a; Butelman et al., 2009). Innerhalb 1 min nach intravenöser Gabe von 32 µg/kg kann Salvinorin A im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden (0,51 nM), nach 2 min erreicht es seine höchste Konzentration (2,34 nM) und nimmt dann allmählich ab (Butelman et al., 2009). Im Blut wird Salvinorin A rasch eliminiert (mittlere Halbwertzeit: 56,6 ± 24,8 min) (Schmidt et al., 2005a). In den weiblichen Rhesusaffen sind die Halbwertzeiten für Verteilung und Elimination sowie der AUC deutlich höher als in Männchen[137] (Schmidt et al., 2005a; Butelman et al., 2007).

In weiblichen Pavianen wird die höchste Konzentration von radioaktiv markiertem Salvinorin A innerhalb von 40 s nach intravenöser Gabe, mit besonders hohen Konzentrationen im Kleinhirn und im visuellen Kortex, gemessen. Insgesamt sind 3,3 % des verabreichten Salvinorin A im Gehirn nachweisbar. Bereits nach 5 min reduziert sich der Salvinorin-A-Gehalt im Plasma auf 40 %. Zunächst wird Salvinorin A (bzw. hydrophile Metabolite) vor allem in den Nieren nachgewiesen, nach 10 min akkumulieren lipophile Metabolite in der Gallenblase. Die höchste Persistenz wird im Bereich der Wirbelsäule gemessen (Hooker et al., 2008).

17.2.10.2.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

Der neuroendokrine Effekt (Steigerung der Prolaktinkonzentration im Serum als Marker für die Wirksamkeit von κ-Opioidrezeptor-Agonisten *in vivo*) von Salvinorin A in Rhesusaffen ist vergleichbar mit dem eines synthetischen κ-Opioidrezeptor-Agonisten. Die Prolaktinkonzentration ist 15 min nach intravenöser Gabe am höchsten und fällt im Verlauf von 120 min wieder ab (ED_{50}: 15 µg/kg) (Butelman et al., 2007). In den weiblichen Rhesusaffen sind die neuroendokrinen Effekte stärker ausgeprägt (Schmidt et al., 2005a; Butelman et al., 2007). Die sedierende und entspannende Wirkung von Salvinorin A ist in weiblichen Tieren aber nicht stärker als in männlichen Tieren (Butelman et al., 2009).

In Ratten haben hohe Konzentrationen von Salvinorin A (1.600 µg/kg intraperitoneal) keinen Effekt auf Erregungsleitung des Herzens, Körpertemperatur, sympathisches Nervensystem oder Blutdruck (Mowry et al., 2003).

[137] Männchen: sehr schnelle Verteilung, $t_{1/2}$ für Elimination = 37,9 ± 5,6 min, AUC = 572 ± 133 ng*min/ml; Weibchen: $t_{1/2}$ für Verteilung = 0,95 ± 0,2 min, $t_{1/2}$ für Elimination = 80,0 ± 13,1 min, AUC = 1.087 ± 46 ng*min/ml

Intraperitoneale Applikation von Salvinorin A (1.000 µg/kg, intraperitoneal) reduziert in Ratten die extrazelluläre Dopaminkonzentration im Nucleus accumbens, was mit depressivem Verhalten der Tiere einhergeht (Carlezon Jr. et al., 2006). Geringere Konzentrationen (40 µg/kg, subkutan) haben den gegenteiligen Effekt (Braida et al., 2008). Diese Daten sind im Zusammenhang mit einem möglichen Suchtpotential interessant, da Drogenabhängigkeit (Morphium, Kokain, Metamphetamine) aus einer verstärkten Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens resultiert. Andere κ-Opioidrezeptor-Agonisten reduzieren in Ratten den Dopamingehalt in dieser Hirnregion (Di Chiara and Imperato, 1988). Die Übertragbarkeit dieser Wirkungen in Nagern auf den Menschen muss aber kritisch bewertet werden, da Unterschiede im κ-Opioidrezeptor-System (neuroanatomisch, neuropharmakologisch und genetisch) von Nagern und Primaten beschrieben sind (Young et al., 1986; Peckys and Landwehrmeyer, 1999; Liu-Chen, 2004; Butelman et al., 2007).

2.000 µg/kg Salvinorin A intraperitoneal erhöhen die metabolische Aktivität bestimmter Hirnregionen, z.B. die des Hypothalamus sowie des auditiven, sensorischen und frontalen Kortex. Damit ist die Aktivierung im Gehirn nicht auf Zellen beschränkt, die κ-Opioidrezeptoren exprimieren (Hooker et al., 2009).

Wiederholte Gaben von Salvinorin A (400–6.400 µg/kg/d, intraperitoneal) für zwei Wochen führen zu keinen histologischen Veränderungen von Milz, Blut, Gehirn, Leber, Nieren oder Knochenmark von Mäusen (Mowry et al., 2003). Intraperitoneale Applikation von Salvinorin A (1.000 bzw. 3.200 mg/kg) reduziert in Mäusen den Dopamingehalt im Nucleus caudatus und Putamen (aber nicht im Nucleus accumbens) durch Aktivierung der κ-Opioidrezeptoren (Zhang et al., 2005).

Intrazerebroventrikuläre Injektion von Salvinorin A (ED_{50}: 1,5 µg) verringert das Schmerzempfinden von Mäusen, während Salvinorin B keinen Effekt zeigt. Diese Wirkung ist nur von kurzer Dauer (maximale Effekte nach 15 min, kein Effekt mehr nach 45 min). Intraperitoneale Injektion von Salvinorin A (5.000 µg/kg) hat dagegen keine Wirkung. In κ_1-Opioidrezeptor-Knockout-Mäusen ist Salvinorin A auch nach intrazerebroventrikulärer Gabe inaktiv (Ansonoff et al., 2006).

Sowohl ein Extrakt von *Salvia-divinorum*-Blättern (100 mg/kg) als auch Salvinorin A (3.000 µg/kg) hemmt die Motilität von entzündeten Mäusedärmen nach intraperitonealer Gabe (Capasso et al., 2008).

Es liegen keine Langzeitversuche vor (Prisinzano, 2005).

17.2.10.3 In-vitro-Daten

Mehrere *In-vitro*-Studien zeigen, dass Salvinorin A ein potenter und selektiver κ-Opioidrezeptor-Agonist ist (Roth et al., 2002; Chavkin et al., 2004; Lee et al., 2005; Wang et al., 2005; Harding et al., 2006; Xu et al., 2008). An µ-Opioidrezeptoren oder δ-Opioidrezeptoren bindet Salvinorin A dagegen nicht (Wang et al., 2005; Harding et al., 2006). Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass Salvinorin A den µ-Opioidrezeptor auch allosterisch modulieren kann (Rothman et al., 2007).

Für die Bindungsaffinität von Salvinorin B gibt es widersprüchliche Daten, entweder ist es kein κ-Opioidrezeptor-Agonist oder es hat eine deutlich geringere Bindungsaffinität im Vergleich zu Salvinorin A (Chavkin et al., 2004; Lee et al., 2005). Diese Unterschiede sind möglicherweise methodisch bedingt. Salvinorin C hat eine 250-fach geringere Bindungsaffinität zum κ-Opioidrezeptor als Salvinorin A, Salvinorin D und E sind inaktiv (Munro et al., 2005).

Salvinorin A ist als κ-Opioidrezeptor-Agonist ähnlich effektiv wie Dynorphin A (endogenes Opiodpeptid) (Roth et al., 2002).

Untersuchungen zur Stabilität von Salvinorin A im Plasma (von Ratten) zeigen die chemische Stabilität von Salvinorin A in neutralen Lösungen. Der Abbau wird enzymatisch in erster Line von Carboxylesterasen und Lactonasen katalysiert. Es wird auch über CYP450-Isoenzyme metabolisiert (Teksin et al., 2009). Ein Abbauprodukt ist das Salvinorin B (durch Deacetylierung von Salvinorin A), weitere Abbauprodukte entstehen durch die Ringöffnung des Lactons in Salvinorin A und B (Tsujikawa et al., 2009). Salvinorin B ist auch in humanem Blut und Affenblut ein wesentlicher Metabolit *ex vivo* (Schmidt et al., 2005b). Die Halbwertszeit von Salvinorin A *ex vivo* beträgt etwa 1–2 h im Plasma/Blut (Schmidt et al., 2005b; Tsujikawa et al., 2009).

Ein *Salvia-divinorum*-Extrakt (3–300 ng/ml) und Salvinorin A (1–1.000 nM) hemmen über die Aktivierung der κ-Opioidrezeptoren teilweise die cholinerge Transmission im Meerschweinchen-Darm *ex vivo*. Der Extrakt ohne Salvinorin A ist um das 4.500-Fache weniger wirksam (Capasso et al., 2006).

Es liegen keine Daten zu einer NOEL-Prüfung vor.

17.2.11 Risikocharakterisierung

Konsumenten der Freizeitdroge nehmen den Wirkstoff bevorzugt inhalativ auf und in Tierstudien wird Salvinorin ausschließlich injiziert. Salvinorin A wird schnell enzymatisch verstoffwechselt, was zu inaktiven Metaboliten führt. Bei ausreichend hoher oraler Aufnahme kann trotzdem Salvinorin A ins Gehirn gelangen und dort die beschriebenen psychischen Wirkungen hervorrufen. So führt die bukkale Aufnahme von Salvinorin A über das Kauen von 30 g frischen Blättern zu halluzinogenen Wirkungen (Siebert, 1994). Unter der Annahme, dass die frischen Blätter einen Wassergehalt von 85 % haben und davon durch die Trocknung 90 % entfernt werden, haben die getrockneten Blätter etwa 23,5 % des ursprünglichen Gewichtes. Legt man die gemessenen Konzentrationen aus Tabelle 17.1 zugrunde, liegen die Salvinorin-A-Gehalte in frischen Blättern zwischen 0,1–1,8 mg/g. Das Kauen von 30 g frischen Blättern könnte so zu einer Aufnahme von 2,9–55 mg Salvinorin A führen. Dies ist die 14–275-fache Menge der psychoaktiv wirksamen Konzentration der inhalierten Einzelsubstanz (Siebert, 1994). Es ist davon auszugehen, dass der ausgeprägte Stoffwechsel zu inaktiven Metaboliten dafür verantwortlich ist, dass es hierbei nicht zu verheerenden Wirkungen kommt. Eine Schwellendosis ist für keinen Aufnahmeweg bekannt.

Es besteht ein hohes Missbrauchspotential der Blätter als halluzinogene Droge, die inhalativ bereits in wesentlich geringeren Mengen im Vergleich zur oralen Aufnahme wirksam ist. *Salvia divinorum* (Stecklinge, getrocknete Blätter und Extrakte) wird im Internet als Rauschdroge angeboten (z.B. [Azarius, 2009]).

Da der Hauptwirkstoff von *Salvia divinorum* einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegt, ist eine größere Menge von *Salvia-divinorum*-Blättern nötig, um Halluzinationen nach oraler Aufnahme zu induzieren. Daher sind negative Effekte bei versehentlichem Verzehr (orale Aufnahme) kaum zu erwarten. Man sollte aber beachten, dass ein unabsichtlicher Gebrauch, der mit psychotropen Wirkungen einhergeht, zu Verwirrung führen, Angst hervorrufen oder sogar lebensbedrohlich (z.B. im Straßenverkehr) sein kann.

17.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Salvia divinorum ist als halluzinogene Pflanze bekannt und ihre Wirkungen sind auf den Inhaltsstoff Salvinorin A zurückzuführen. Langzeitwirkungen und das suchterzeugende Potential sind noch nicht ausreichend untersucht.

Aufgrund des hohen akuten Gefährdungspotentials als Halluzinogen wird empfohlen, *Salvia divinorum* in VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

17.4 Referenzen

Ansonoff MA, Zhang J, Czyzyk T, Rothman RB, Stewart J, Xu H, Zjwiony J, Siebert DJ, Yang F, Roth BL, Pintar JE (2006). Antinociceptive and hypothermic effects of Salvinorin A are abolished in a novel strain of kappa-opioid receptor-1 knockout mice. J Pharmacol Exp Ther. 318: 641–648.

Azarius: *Salvia divinorum* Headshop. http://de.azarius.net/search/?q=salvia+divinorum (Stand: 19.05.2009)

Bigham AK, Munro TA, Rizzacasa MA, Robins-Browne RM (2003). Divinatorins A–C, new neoclerodane diterpenoids from the controlled sage *Salvia divinorum*. J Nat Prod. 66: 1242–1244.

Braida D, Limonta V, Capurro V, Fadda P, Rubino T, Mascia P, Zani A, Gori E, Fratta W, Parolaro D, Sala M (2008). Involvement of kappa-opioid and endocannabinoid system on Salvinorin A-induced reward. Biol Psychiatry. 63: 286–292.

Bucheler R, Gleiter CH, Schwoerer P, Gaertner I (2005). Use of nonprohibited hallucinogenic plants: increasing relevance for public health? A case report and literature review on the consumption of *Salvia divinorum* (Diviner's Sage). Pharmacopsychiatry. 38: 1–5.

Butelman ER, Mandau M, Tidgewell K, Prisinzano TE, Yuferov V, Kreek MJ (2007). Effects of salvinorin A, a kappa-opioid hallucinogen, on a neuroendocrine biomarker assay in nonhuman primates with high kappa-receptor homology to humans. J Pharmacol Exp Ther. 320: 300–306.

Butelman ER, Prisinzano TE, Deng H, Rus S, Kreek MJ (2009). Unconditioned behavioral effects of the powerful kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates: fast onset and entry into cerebrospinal fluid. J Pharmacol Exp Ther. 328: 588–597.

Capasso R, Borrelli F, Capasso F, Siebert DJ, Stewart DJ, Zjawiony JK, Izzo AA (2006). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A inhibit enteric cholinergic transmission in the guinea-pig ileum. Neurogastroenterol Motil. 18: 69–75.

Capasso R, Borrelli F, Zjawiony J, Kutrzeba L, Aviello G, Sarnelli G, Capasso F, Izzo AA (2008). The hallucinogenic herb *Salvia divinorum* and its active ingredient salvinorin A reduce inflammation-induced hypermotility in mice. Neurogastroenterol Motil. 20: 142–148.

Carlezon WA Jr., Beguin C, DiNieri JA, Baumann MH, Richards MR, Todtenkopf MS, Rothman RB, Ma Z, Lee DY, Cohen BM (2006). Depressive-like effects of the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats. J Pharmacol Exp Ther. 316: 440–447.

Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, Toth BA, Hufeisen SJ, Roth BL (2004). Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum* is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations. J Pharmacol Exp Ther. 308: 1197–1203.

Di Chiara G, Imperato A (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci USA. 85: 5274–5278.

Drug Enforcement Administration: Drugs and chemicals of concern. http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/salvia_d/salvia_d.htm (Stand: 06.04.2009)

Giroud C, Felber F, Augsburger M, Horisberger B, Rivier L, Mangin P (2000). *Salvia divinorum*: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland. Forensic Sci Int. 112: 143–150.

Gonzalez D, Riba J, Bouso JC, Gomez-Jarabo G, Barbanoj MJ (2006). Pattern of use and subjective effects of *Salvia divinorum* among recreational users. Drug Alcohol Depend. 85: 157–162.

Gruber JW, Siebert DJ, Der Marderosian AH, Hock RS (1999). High performance liquid chromatographic quantification of salvinorin A from tissues of *Salvia divinorum* epling & jativa-m. Phytochemical Analysis. 10: 22–25.

Grundmann O, Phipps SM, Zadezensky I, Butterweck V (2007). *Salvia divinorum* and salvinorin A: an update on pharmacology and analytical methodology. Planta Med. 73: 1039–1046.

Harding WW, Schmidt M, Tidgewell K, Kannan P, Holden KG, Gilmour B, Navarro H, Rothman RB, Prisinzano TE (2006). Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*: semisynthesis of salvinicins A and B and other chemical transformations of salvinorin A. J Nat Prod. 69: 107–112.

Harding WW, Tidgewell K, Schmidt M, Shah K, Dersch CM, Snyder J, Parrish D, Deschamps JR, Rothman RB, Prisinzano TE (2005). Salvinicins A and B, new neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*. Org Lett. 7: 3017–3020.

Hooker JM, Patel V, Kothari S, Schiffer WK (2009). Metabolic Changes in the Rodent Brain after Acute Administration of Salvinorin A. Mol Imaging Biol. 11: 137–143.

Hooker JM, Xu Y, Schiffer W, Shea C, Carter P, Fowler JS (2008). Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, salvinorin A in primates parallels the rapid onset and short duration of effects in humans. Neuroimage. 41: 1044–1050.

Hoover V, Marlowe DB, Patapis NS, Festinger DS, Forman RF (2008). Internet access to *Salvia divinorum*: implications for policy, prevention, and treatment. J Subst Abuse Treat. 35: 22–27.

Khey DN, Miller BL, Griffin OH (2008). *Salvia divinorum* use among a college student sample. J Drug Educ. 38: 297–306.

Kreek MJ, Schluger J, Borg L, Gunduz M, Ho A (1999). Dynorphin A1-13 causes elevation of serum levels of prolactin through an opioid receptor mechanism in humans: gender differences and implications for modulation of dopaminergic tone in the treatment of addictions. J Pharmacol Exp Ther. 288: 260–269.

Lange JE, Reed MB, Croff JM, Clapp JD (2008). College student use of *Salvia divinorum*. Drug Alcohol Depend. 94: 263–266.

Lee DY, Ma Z, Liu-Chen LY, Wang Y, Chen Y, Carlezon WA Jr., Cohen B (2005). New neoclerodane diterpenoids isolated from the leaves of *Salvia divinorum* and their binding affinities for human kappa opioid receptors. Bioorg Med Chem. 13: 5635–5639.

Liu-Chen LY (2004). Agonist-induced regulation and trafficking of kappa opioid receptors. Life Sci. 75: 511–536.

Maruyama T, Kamakura H, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2008). [Authentication and ultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS analysis of magic mint, *Salvia divinorum* and its related plants]. Yakugaku Zasshi. 128: 179–183.

Medana C, Massolino C, Pazzi M, Baiocchi C (2006). Determination of salvinorins and divinatorins in *Salvia divinorum* leaves by liquid chromatography/multistage mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 20: 131–136.

Mowry M, Mosher M, Briner W (2003). Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A. J Psychoactive Drugs. 35: 379–382.

Munro TA, Rizzacasa MA (2003). Salvinorins D-F, new neoclerodane diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an improved method for the isolation of salvinorin A. J Nat Prod. 66: 703–705.

Munro TA, Rizzacasa MA, Roth BL, Toth BA, Yan F (2005). Studies toward the pharmacophore of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist. J Med Chem. 48: 345–348.

Ortega A, Blount JF, Manchand PS (1982). Salvinorin, a new transneoclerodane diterpene from Salvia-divinorum (Labiatae). Journal of the Chemical Society Perkin Transaction. 1: 2505–2508.

Peckys D, Landwehrmeyer GB (1999). Expression of mu, kappa, and delta opioid receptor messenger RNA in the human CNS: a 33P in situ hybridization study. Neuroscience. 88: 1093–1135.

Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HM (1986). Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. Science. 233: 774–776.

Pichini S, Abanades S, Farre M, Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, Torre RL, Zuccaro P (2005). Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non-conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after *Salvia divinorum* smoking. Rapid Commun Mass Spectrom. 19: 1649–1656.

Prisinzano TE (2005). Psychopharmacology of the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. Life Sci. 78: 527–531.

Roth BL, Baner K, Westkaemper R, Siebert D, Rice KC, Steinberg S, Ernsberger P, Rothman RB (2002). Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. Proc Natl Acad Sci USA. 99: 11934–11939.

Roth BL, Lopez E, Beischel S, Westkaemper RB, Evans JM (2004). Screening the receptorome to discover the molecular targets for plant-derived psychoactive compounds: a novel approach for CNS drug discovery. Pharmacol Ther. 102: 99–110.

Rothman RB, Murphy DL, Xu H, Godin JA, Dersch CM, Partilla JS, Tidgewell K, Schmidt M, Prisinzano TE (2007). Salvinorin A: allosteric interactions at the mu-opioid receptor. J Pharmacol Exp Ther. 320: 801–810.

Schmidt MD, Schmidt MS, Butelman ER, Harding WW, Tidgewell K, Murry DJ, Kreek MJ, Prisinzano TE (2005a). Pharmacokinetics of the plant-derived kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates. Synapse. 58: 208–210.

Schmidt MS, Prisinzano TE, Tidgewell K, Harding W, Butelman ER, Kreek MJ, Murry DJ (2005b). Determination of Salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 818: 221–225.

Shirota O, Nagamatsu K, Sekita S (2006). Neo-clerodane diterpenes from the hallucinogenic sage *Salvia divinorum*. J Nat Prod. 69: 1782–1786.

Siebert D (2008). The *Salvia divinorum* User's Guide. http://sagewisdom.org/usersguide.pdf (Stand: 27.09.2008)

Siebert D (2009). The *Salvia divinorum* FAQ. http://sagewisdom.org/faq.html#Section %206 (Stand: 14.04.2009)

Siebert DJ (1994). *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. J Ethnopharmacol. 43: 53–56.

Siebert DJ (2004). Localization of salvinorin A and related compounds in glandular trichomes of the psychoactive sage, *Salvia divinorum*. Ann Bot (Lond). 93: 763–771.

Teksin ZS, Lee IJ, Nemieboka NN, Othman AA, Upreti VV, Hassan HE, Syed SS, Prisinzano TE, Eddington ND (2009). Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. Eur J Pharm Biopharm. 72: 471–477.

Tropicos. org. Missouri Botanical Garden: *Salvia divinorum*. http://www.tropicos.org/Name/50003023 (Stand: 31.03.2009)

Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata YT, Inoue H (2009). In vitro stability and metabolism of salvinorin A in rat plasma. Xenobiotica. 39: 391–398.

Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata YT, Yoshida T, Inoue H (2008). Determination of salvinorin A and salvinorin B in *Salvia divinorum*-related products circulated in Japan. Forensic Sci Int. 180: 105–109.

USDA, ARS National Genetic Resources Program (2009). Germplasm Resources Information Network GRIN National Germplasm Resources Laboratory Beltsville Maryland: *Salvia divinorum*. http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?400324 (Stand: 31.03.2009)

USDA, NRCS. 2004. The PLANTS Database: *Salvia divinorum*. http://plants.usda.gov/java/nameSearch?keywordquery=salvia+divinorum&mode=sciname&submit.x=0&submit.y=0 (Stand: 31.03.2009)

Valdes LJ, III (1986). Loliolide from *Salvia divinorum*. J Nat Prod. 49: 171.

Valdes LJ, III (1994). *Salvia divinorum* and the unique diterpene hallucinogen, Salvinorin (divinorin) A. J Psychoactive Drugs. 26: 277–283.

Valdes LJ, III, Butler WM, Hatfield GM, Paul AG, Koreeda M (1984). Divinorin A, a Psychotropic Terpenoid, and Divinorin B from the Hallucinogenic Mexican Mint, *Salvia divinorum*. Journal of Organic Chemistry. 49: 4716–4720.

Valdes LJ, III, Chang HM, Visger DC, Koreeda M (2001). Salvinorin C, a new neoclerodane diterpene from a bioactive fraction of the hallucinogenic Mexican mint *Salvia divinorum*. Org Lett. 3: 3935–3937.

Valdes LJ, III, Diaz JL, Paul AG (1983). Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (*Salvia divinorum*, Epling and Jativa-M.). J Ethnopharmacol. 7: 287–312.

Walsh SL, Strain EC, Abreu ME, Bigelow GE (2001). Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. Psychopharmacology (Berl). 157: 151–162.

Wang Y, Tang K, Inan S, Siebert D, Holzgrabe U, Lee DY, Huang P, Li JG, Cowan A, Liu-Chen LY (2005). Comparison of pharmacological activities of three distinct kappa ligands (Salvinorin A, TRK-820 and 3FLB) on kappa opioid receptors in vitro and their antipruritic and antinociceptive activities in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 312: 220–230.

Wolowich WR, Perkins AM, Cienki JJ (2006). Analysis of the psychoactive terpenoid salvinorin A content in five *Salvia divinorum* herbal products. Pharmacotherapy. 26: 1268–1272.

Xu H, Wang X, Partilla JS, Bishop-Mathis K, Benaderet TS, Dersch CM, Simpson DS, Prisinzano TE, Rothman RB (2008). Differential effects of opioid agonists on g protein expression in CHO cells expressing cloned human opioid receptors. Brain Res Bull. 77: 49–54.

Young EA, Walker JM, Lewis ME, Houghten RA, Woods JH, Akil H (1986). [3H]dynorphin A binding and kappa selectivity of prodynorphin peptides in rat, guinea-pig and monkey brain. Eur J Pharmacol. 121: 355–365.

Zhang Y, Butelman ER, Schlussman SD, Ho A, Kreek MJ (2005). Effects of the plant-derived hallucinogen salvinorin A on basal dopamine levels in the caudate putamen and in a conditioned place aversion assay in mice: agonist actions at kappa opioid receptors. Psychopharmacology (Berl). 179: 551–558.

18 *Rauvolfia serpentina* (L.) BENTH. ex KURZ (Schlangenwurzel)

18.1 Ergebnis

Informationen über die Wirkungen liegen ausschließlich aus der arzneilichen Anwendung der Rauvolfiawurzel oder Zubereitungen daraus vor. Es ist bekannt, dass bereits geringe Mengen der Wurzel sympatholytische Wirkungen hervorrufen. Aufgrund des Wirkprofils sind neben akuten gesundheitlichen Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems, des kardiovaskulären Systems und des Gastrointestinaltraktes bei höheren Mengen und bei längerer Einnahme auch langfristige, über die Einnahme hinausgehende gesundheitliche Risiken zu erwarten. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es Personen gibt, die besonders empfindlich auf die Droge reagieren. Es wird daher empfohlen, die Wurzel von *Rauvolfia serpentina* in die VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

18.2 Stellungnahme

18.2.1 Identität der Pflanze (HagerDIGITAL, 2008)

- Familie: *Apocynaceae* (Hundsgiftgewächse)
- Unterfamilie: *Plumerioideae*
- Gattung: *Rauvolfia* L., synonym: *Rauwolfia* L.
  Nach dem Internationalen Code der Botanischen Nomenklatur (ICBN) ist die korrekte Schreibweise „Rauvolfia“, in pharmazeutischen Schriften ist „Rauwolfia“ üblich.
- Art: *Rauvolfia serpentina* (L.) BENTH. ex KURZ
- Synonyme: *Ophioxylon obversum* MIQ., *Ophioxylon salutiferum* SALISB., *Ophioxylon serpentinum* L., *Rauvolfia obversa* (MIQ.) BAILL., *Rauvolfia trifoliata* (GAERTN.) BAILL.
- gebräuchliche Bezeichnungen: Schlangenwurzel, Schlangenwurz, Schlangenholz, Teufelspfeffer; engl.: snakewood, Rauwolfia root, serpentine root
- bewertete Teile: Wurzel
- geographische Herkunft: nördliches Indien, östliches Pakistan, Burma, Thailand, West-Laos, Borneo, Sri Lanka, Sumatra (feuchtwarme Gebiete bis in Höhen von 1.200 m)
- Anbau- und Erntebedingungen: überwiegend Wildvorkommen, Anbau in Indien und Malaysia

18.2.2 Angewendete Produktionsverfahren

Für die Verwendung in Nahrungsmitteln sind keine Produktionsverfahren bekannt.

18.2.3 Chemische Zusammensetzung

Wirkbestimmende Inhaltsstoffe sind Indolalkaloide (*Rauvolfia*-Alkaloide, CAS 8063-17-0). Bisherige Untersuchungen beschränken sich fast ausschließlich auf die Alkaloide in den unterirdischen Organen. Die faserigen Nebenwurzeln sind alkaloidreicher als die Hauptwurzel.

Auch Blätter und Stängel enthalten Alkaloide, diese unterscheiden sich sowohl in der Alkaloidzusammensetzung als auch im Alkaloidgehalt von der Wurzel (HagerDIGITAL, 2008). Die in den Wurzeln nachgewiesenen Alkaloide Reserpin, Yohimbin und Ajmalin fehlen in den

Blättern, Ajmalidin kann nur in Blättern, nicht aber in den Wurzeln nachgewiesen werden und Ajmalicin kommt sowohl in Blättern als auch Wurzeln vor (Roja et al., 1985). Der Alkaloidgehalt in Blättern und Stängeln ist wesentlich geringer als in den Wurzeln (HagerDIGITAL, 2008).

Der Gesamtalkaloidgehalt in den Wurzeln wird mit 10–26,4 mg/g angegeben (PDR for Herbal Medicines, 2007; HagerDIGITAL, 2008; Roja et al., 1985; Ruyter et al., 1991). In Blättern und Sprossen ist nur etwa ein Viertel davon nachweisbar (Roja et al., 1985).

Die Alkaloide lassen sich nach den chemischen Strukturmerkmalen vier Gruppen zuordnen (Tabelle 18.1). Das wichtigste Alkaloid ist Reserpin, dessen Gehalte in der Wurzel zwischen 0,08 mg/g und 2,2 mg/g liegen (HagerDIGITAL, 2008; Carol et al., 1956; Cieri, 1987; Missan et al., 1960; Ruyter et al., 1991).

Von den über 60 verschiedenen Indolalkaloiden der *Rauvolfia*-Arten sind für folgende Alkaloide Konzentrationen aus der Wurzel von *Rauvolfia serpentina* bekannt: Rescinnamin (0,15–0,86 mg/g), Isorauhimbin (0,8 mg/g), (-)-Corynanthin (0,3 mg/g), Serpentinin (1,3 mg/g), Serpentin (0,54–1,8 mg/g), Ajmalicin (0,2 mg/g), Sarpagin (0,2 mg/g), Ajmalin (0,36–1,02 mg/g) (HagerDIGITAL, 2008; Carol et al., 1956; Cieri, 1987; Missan et al., 1960; Ruyter et al., 1991; WHO, 1999).

Tabelle 18.1: Alkaloide der Rauvolfiawurzel (HagerDIGITAL, 2008)

Typ	Name	Synonym	CAS-Nummer
Yohimban	Reserpin	Serpasil	50-55-5
	Rescinnamin	Reserpinin	24815-24-5
	Deserpidin	Canescin	131-01-1
	(-)-Corynanthin	Rauhimbin	483-10-3
	Isorauhimbin	3-Epi-Rauwolscin	
	(+)-Yohimbin		146-48-5
Heteroyohimban	Ajmalicin	Raubasin, Alkaloid F	483-04-5
	Serpentin		18786-24-8
	Serpentinin	Serpentidin	36519-42-3
Sarpagan	Sarpagin	Raupin	482-68-8
Ajmalan	Ajmalin	Rauwolfin	4360-12-7
	Isoajmalin	Isorauwolfin	
	Serpinin	Tetraphyllicin	

18.2.4 Spezifikation

Laut der Monographie der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes enthält die getrocknete Wurzel nicht weniger als 10 mg/g Alkaloide berechnet als Reserpin (Kommission E, 1986).

18.2.5 Stabilität der verwendeten Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen

Viele *Rauvolfia*-Alkaloide sind in Lösung oder in fein disperser Form mit großer Oberfläche empfindlich gegen Licht, besonders bei Zutritt von Luftsauerstoff. Dabei bilden sich Dehydro- und Lumiderivate. Über die Stabilität der verschiedenen Alkaloide in der Droge oder in Extrakten liegen bisher keine Publikationen vor (HagerDIGITAL, 2008).

18.2.6 Vorgeschlagener Verwendungszweck und -menge als Lebensmittel

Informationen zur Verwendung als Lebensmittel liegen in Deutschland nicht vor.

18.2.7 Andere Verwendungszwecke

Die arzneiliche Nutzung von *Rauvolfia serpentina* („Sarpagandha“) wurde schon in antiken hinduistischen Manuskripten (2000–1000 v.u.Z.) beschrieben (Goenka, 2007). *Rauvolfia serpentina* wird in Indien seit Jahrhunderten zur Behandlung von Schlafstörungen und psychischen Erkrankungen eingesetzt (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009).

18.2.7.1 Rauvolfiawurzel

18.2.7.1.1 Anwendungen, die durch klinische Daten gestützt werden

Erst seit Anfang der 50er-Jahre des letzten Jahrhunderts wurde *Rauvolfia serpentina* als Arzneipflanze international anerkannt und untersucht (Vakil, 1955b).

Damals wurde die Rauvolfiawurzel bzw. Zubereitungen daraus bei allen Fällen der Hypertonie eingesetzt (Vakil, 1955b). Laut WHO (1999) ist die Behandlung einer leichten Hypertonie in Kombination mit Diuretika angemessen, da diese Therapie durch klinische Daten gestützt wird (WHO, 1999). Die Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes gibt als Indikation einer Behandlung mit Rauvolfiawurzel eine leichte, essentielle Hypertonie (Grenzwerthypertonie), besonders bei erhöhtem Sympathikotonus mit zum Beispiel Sinustachykardie, Angst und Spannungszuständen und psychomotorischer Unruhe, sofern diätetische Maßnahmen allein nicht ausreichen, an. Diese Indikationen basieren auf älteren klinischen Studien oder auf Fachbüchern und Sammelwerken. Ergebnisse klinischer Prüfungen, die heutigen Ansprüchen genügen, liegen dazu nicht vor. Die Kommission E gibt als Dosis für die arzneiliche Anwendung als Antihypertonikum 600 mg Droge (entsprechend 6 mg Gesamtalkaloide) an (Kommission E, 1986). Die WHO-Monographie empfiehlt dagegen 200 mg pro Tag für 1–3 Wochen und eine anschließende Erhaltungsdosis von 50–300 mg pro Tag (WHO, 1999). Zum Einsatz kommen die zerkleinerte Droge, Drogenpulver sowie andere galenische Zubereitungen (HagerDIGITAL, 2008; Kommission E, 1986). Verwendung fanden außerdem Extrakte: *Rauvolfia*-Extrakt (synonym: Raudixin, Rauserpin, Wolfina, *Rauvolfia serpentina*, CAS 90106-13-1), die Gesamt-Alkaloide (CAS 8063-17-0, Tagesdosis von 100–1.000 mg) und Alseroxylon (Alkaloidfraktion aus der Rauvolfiawurzel, synonym: Rauwiloid, Rautensin, CAS 8001-95-4, Tagesdosis von 1–10 mg) (Gifford Jr., 1956).

18.2.7.1.2 In Arzneimittelbüchern beschriebene Anwendungen

In Arzneimittelbüchern ist auch die Anwendung der Rauvolfiawurzel als Tranquilizer für nervöse und mentale Störungen beschrieben (WHO, 1999).

18.2.7.1.3 Anwendungen in der Volksmedizin, die nicht durch klinische Daten gestützt werden

In der Volksmedizin wurden und werden z.T. noch Wurzelpulver bzw. Auszüge und Abkochungen der Wurzel insbesondere in Indien angewendet. Der Einsatz als Tonikum bei Asthma, als Herztonikum und fiebersenkendes Mittel sowie peroral als Gegengift bei Schlangen- und Insektenbissen, bei Verstopfung, Lebererkrankungen, Blähungen, fiebrigen Darmerkrankungen, wie z.B. Cholera und Dysenterie, Erbrechen, Dysurie, Krämpfen bei Kindern, als

Beruhigungsmittel bei Nerven- und Gemütskrankheiten einschließlich Epilepsie und Mondsüchtigkeit, Schlafstörungen und Rheuma ist bekannt. In Java soll *Rauvolfia serpentina* auch als Wurmmittel eingenommen werden. Diese Anwendungen werden nicht durch klinische Daten gestützt und Angaben zur Dosierung liegen nicht vor (PDR for Herbal Medicines, 2007; HagerDIGITAL, 2008; WHO, 1999).

18.2.7.2 Reserpin

Durch Schwierigkeiten bei der Dosierung der Rauvolfiawurzel und ihrer Extrakte bei der Behandlung der Hypertonie ging man zunehmend zur Verwendung von Reserpin als Einzelsubstanz über. Zur Behandlung einer Hypertonie wurden initial 0,25 bis 0,5 mg täglich für ein bis zwei Wochen verabreicht, bei Bedarf wurde die Dosierung auf 4-mal täglich 0,25 mg erhöht. Die Erhaltungsdosis betrug 0,1 bis 0,25 mg. Wegen des ungünstigen Nebenwirkungsprofils wird Reserpin nur noch als Zusatzmedikation zu anderen Antihypertensiva in niedriger Dosierung bei schweren Hypertonieformen eingesetzt (HagerDIGITAL, 2008).

Reserpin ist bei der Behandlung von Psychosen des schizophrenen Formenkreises wirksam und wurde in hohen Dosierungen (bis zu 1 mg pro Tag, teilweise bis zu 4 mg pro Tag) eingesetzt. Diese Indikation ist heutzutage aufgrund der durch Reserpin hervorgerufenen Depressionen und besserer Alternativen obsolet (Bioassay of Reserpine for Possible Carcinogenicity, 1982; HagerDIGITAL, 2008; Martindale: The Complete Drug Reference, 2009).

18.2.8 Bewertungen und Einstufung durch andere Gremien

18.2.8.1 *Rauvolfia*

Von der Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes und der WHO liegen Positivmonographien für die arzneiliche Anwendung der Rauvolfiawurzel vor. Diese besteht aus den getrockneten Wurzeln von *Rauvolfia serpentina* und wurde zur Behandlung einer leichten, essentiellen Hypertonie, besonders bei erhöhtem Sympatikotonus (z.B. mit Sinustachykardie, Angst und Spannungszuständen und psychomotorischer Unruhe) eingesetzt, sofern diätetische Maßnahmen allein nicht ausreichen (Kommission E, 1986; WHO, 1999).

Rauvolfia-Arten, ihre Zubereitungen und Alkaloide sind in Deutschland verschreibungspflichtig [138] (AMVV, Anlage 1).

Alkaloide aus *Rauvolfia serpentina* und ihre Salze sind in kosmetischen Mitteln verboten (VO (EG) Nr. 1223/2009).

Die *Natural Medicines Comprehensive Database* hat eine Bewertung der Sicherheit von Rauvolfiawurzel entsprechend der intendierten Anwendung vorgenommen: Demnach wäre Rauvolfiawurzel möglicherweise sicher, wenn ein verschriebenes Produkt oder ein standardisierter Extrakt oral unter medizinischer Aufsicht eingenommen wird. Rauvolfiawurzel wäre möglicherweise unsicher, wenn sie oral in Selbstmedikation eingenommen wird. Ein angemessener Einsatz von Rauvolfiawurzel erfordert eine medizinische Diagnose und Behandlung. Größere Mengen oder Überdosierung können zu unerwünschten Wirkungen führen. Die Einnahme von Rauvolfiawurzel kann die Reaktionsfähigkeit verändern, sodass insbesondere die Fahrtüchtigkeit und die Bedienung von Maschinen als nicht sicher zu betrachten

[138] Ausgenommen sind homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach den Herstellungsvorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind.

sind. Möglicherweise unsicher ist die Einnahme während der Stillzeit, da Reserpin-Alkaloide in die Muttermilch übergehen. Rauvolfiawurzel ist wahrscheinlich unsicher, wenn das Produkt während der Schwangerschaft eingenommen wird, da Reserpin-Alkaloide die Plazenta passieren und potentiell teratogen wirken können (Natural Medicines Comprehensive Database, 2008).

18.2.8.2 Reserpin

Reserpin ist laut der IARC (*International Agency for Reseach on Cancer* der WHO) „*not classificable as to its carcinogenicity to humans*". Die Evidenz beim Menschen ist mangelhaft, die Evidenz bei Tieren ist limitiert. *In-vitro*-Studien zeigen keine genotoxischen Wirkungen von Reserpin (IARC/WHO, 1998).

Laut des *National Toxicology Program* sollte Reserpin basierend auf der begrenzten Evidenz einer karzinogenen Wirkung in Tierversuchen „*reasonably anticipated to be a human carcinogen*" (National Toxicology Program, 2005).

Die FDA hat 2002 Produkte, die mehr als 1 mg Reserpin enthalten, aufgrund von Sicherheitsbedenken vom Markt genommen (FDA, 2002).

18.2.9 Expositionsdaten und -abschätzung

Die Pflanze wird nicht als Lebensmittel verwendet, eine Exposition über andere Quellen kann nicht abgeschätzt werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

18.2.10 Gefahrenidentifizierung und -charakterisierung

Die pharmakologische Wirkung der Rauvolfiawurzel wird durch die Indolalkaloide bestimmt (WHO, 1999). Rauvolfiawurzel wirkt durch Sympathikolyse blutdrucksenkend und sedierend. Darüber hinaus wirken bestimmte Alkaloide zentral und peripher (Kommission E, 1986). Der rohe Extrakt, die Gesamt-Alkaloide und einzelne Alkaloide (z.B. Reserpin) wirken in äquivalenten Dosierungen praktisch identisch (Vakil, 1955b). So sollen 100 mg Rauvolfiawurzel (unbekannte Herkunft) wirkungsäquivalent mit 2 mg Gesamtalkaloiden (nicht charakterisierter Extrakt) bzw. 0,1 mg Reserpin sein (Wilkins, 1954). Das aktivste hypotensive Alkaloid ist Reserpin (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; Winsor, 1959). Deserpidin wirkt ähnlich wie Reserpin und soll etwas weniger sedierend sein (HagerDIGITAL, 2008; Winsor, 1959). Die Wirkungen von Rescinnamin sind deutlich schwächer als die von Reserpin (Winsor, 1959).

18.2.10.1 Pharmakokinetik

18.2.10.1.1 Rauvolfiawurzel

Die Absorption der Alkaloide aus der Rauvolfiawurzel erfolgt im Gastrointestinaltrakt. Aktive Alkaloide reichern sich in fettreichen Geweben an, passieren die Blut-Hirn-Schranke und sind plazentagängig. Sie werden in der Leber zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, die über die Niere ausgeschieden werden. Unveränderte Alkaloide werden hauptsächlich mit den Fäzes ausgeschieden (WHO, 1999)

18.2.10.1.2 Reserpin

Die orale Bioverfügbarkeit von Reserpin wird mit 40–70 % angegeben (Fachinformation Briserin®N, 2008; Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; HSDB, 2003). Die Resorption erfolgt schnell und die maximale Plasmakonzentration wird nach 1–4 h erreicht (Fachinformation Briserin®N, 2008; HSDB, 2003). Reserpin verteilt sich in Gehirn, Leber, Milz, Nieren sowie Fettgewebe und bindet an Erythrozyten und an Neurone (HSDB, 2003). Reserpin ist plazentagängig, überwindet die Blut-Hirn-Schranke und wird in der Muttermilch nachgewiesen (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009). Reserpin wird intensiv in der Leber metabolisiert, weniger als 1 % wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Insgesamt beträgt die Ausscheidung von Reserpin und seinen Stoffwechselprodukten, v.a. Trimethylbenzoesäure, über die Nieren ca. 4 % der Aufnahme (Fachinformation Briserin®N, 2008; Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; HSDB, 2003). Etwa 60 % der aufgenommenen Menge wird überwiegend als Reserpin mit den Fäzes ausgeschieden. (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; HSDB, 2003).

Die Ausscheidung erfolgt langsam, selbst nach 11–12 Tagen ist noch Reserpin in Plasma, Urin und Fäzes nachweisbar (HSDB, 2003). Die Elimination erfolgt biphasisch, die Eliminationshalbwertszeiten betragen 4–5 h (α-Phase) und ca. 50 h (β-Phase) (Fachinformation Briserin®N, 2008; HSDB, 2003). Durch die Bindung an die Erythrozyten können sogar Halbwertszeiten von bis zu 386 h im Vollblut bestimmt werden (HSDB, 2003). Eine renale Insuffizienz kann die Eliminationszeiten verlängern (HSDB, 2003).

18.2.10.2 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften

18.2.10.2.1 Rauvolfiawurzel

Die Alkaloide der Rauvolfiawurzel wirken primär auf das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem und auf den Gastrointestinaltrakt (HSDB, 2003; WHO, 1999).

Wahrscheinlich reduzieren Rauvolfiawurzel und ihre Hauptalkaloide einen hohen Blutdruck durch Depletion von Katecholaminen (Epinephrin und Norepinephrin) aus den Gewebespeichern. Die beruhigende und sedierende Wirkung könnte auf die Depletion von Katecholaminen und Serotonin im Gehirn resultieren (WHO, 1999).

18.2.10.2.2 Reserpin

Reserpin bindet an die Speichergranula der Katecholamine, bewirkt eine Entleerung der Speicher und die Aufhebung des Speichervermögens für Katecholamine in den postganglionär sympathischen Nervenendigungen und dem Zentralnervensystem. Dies führt zu Funktionsstörungen des sympathischen Nervensystems und zu neuroleptischen Wirkungen (Fachinformation Briserin®N, 2008; HagerDIGITAL, 2008). Laut eines Cochrane Reviews von 2009 wird der systolische Blutdruck durch Reserpin ab 0,5 mg pro Tag signifikant reduziert (Shamon und Perez, 2009).

Bei arzneilich verwendeten Mengen von Rauvolfiawurzel, Extrakten oder Reserpin setzt die Wirkung langsam innerhalb von 2–10 Tagen ein, erreicht die maximale Wirkung nach 2–3 Wochen. Sowohl kardiovaskuläre als auch zentralnervöse Effekte dauern auch nach Absetzen der Arznei noch 1–6 Wochen an, sind aber vollständig reversible (Fachinformation Briserin®N, 2008; Klausgraber, 1953; Vakil, 1955b; Wilkins, 1954). Psychische Veränderungen können aber auch noch über Monate weiter bestehen (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; HSDB, 2003).

18.2.10.3 Individuelle Empfindlichkeiten/Unterschiede

Durch die arzneiliche Anwendung von *Rauvolfia*-Produkten ist bei mehr als zwei Drittel der behandelten Hypertoniker eine Blutdrucksenkung zu beobachten. Etwa 20 % der Hypertoniker reagieren nicht auf die Droge. Ebenfalls 20 % der behandelten Hypertoniker reagieren mit einem plötzlichen und scharfen Abfall des Blutdrucks (sofort oder verzögert). Die Dosierung erfolgt individuell und liegt in der Regel bei 4 mg Gesamt-Alkaloide bzw. 0,25–0,35 mg Reserpin dreimal pro Tag. Bei den Personen, die besonders stark auf *Rauvolfia*-Präparate reagieren, reichen schon 2 mg Gesamt-Alkaloide bzw. 0,2 mg Reserpin, um einen starken Blutdruckabfall zu bewirken. Die Wirkung der Droge ist intraindividuell gut reproduzierbar (Vakil, 1955b).

Es wurde eine Studie identifiziert, welche die Wirkung eines *Rauvolfia*-Produktes (Wurzel und Blätter als Rohdroge, 23 mg dreimal täglich) auf den Blutdruck von acht Normotonikern untersuchte. Dabei kam es zu keinen Blutdruckänderungen, „die über die physiologischen Druckschwankungen hinausgegangen wären“. Allerdings wirkte die Droge sedierend. Diese Wirkung war laut Klausgraber (1953) „nie so ausgeprägt, dass das Mittel reduziert oder abgesetzt werden musste“ (Klausgraber, 1953).

18.2.10.4 Nebenwirkungen einer therapeutischen Anwendung

18.2.10.4.1 Rauvolfiawurzel

Als Nebenwirkungen der Behandlung mit Rauvolfiawurzel sind verstopfte Nase, depressive Verstimmung, Müdigkeit und Potenzstörungen beschrieben. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass ein bestimmungsgemäßer Gebrauch die Reaktionsfähigkeit so weit verändern kann, dass die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird (Kommission E, 1986). Zur Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen liegen keine oder widersprüchliche Angaben vor und es ist nicht immer deutlich, ob diese durch Rauvolfiawurzel oder Reserpin hervorgerufen werden. Die meisten Nebenwirkungen werden durch Überwiegen des Parasympathikus hervorgerufen: Lethargie, laufende Nase, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, leichte Muskelschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, abdominelle Krämpfe, Anorexie, Alpträume, orthostatische Beschwerden, Kollapszustände, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme, Anstieg der Magensekretion mit erhöhtem Risiko für peptische Ulzera, Miosis, Ptosis der Augenlider, Steigerung der Drüsensekretion, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Hypothermie, Flüssigkeitsretention, Angstzustände, Gangunsicherheit, Ruhedyspnoe, erhöhte Prolaktinspiegel bei Frauen und verminderte Libido (HagerDIGITAL, 2008; Phillips und Chadha, 1955; Vakil, 1955b; Winsor, 1959).

Dosierungen über dem therapeutischen Level oder bei längerer Anwendung können Depressionen und Parkinson-Symptome hervorrufen (HagerDIGITAL, 2008; Natural Medicines Comprehensive Database, 2008; Phillips und Chadha, 1955). Welche Dosierungen als therapeutisch angesehen werden oder ab welcher Therapiedauer die beschriebenen Symptome auftreten, geht nicht aus den Publikationen hervor. Bereits 200 mg Rohdroge bis zu viermal täglich kann bei einer Reihe von Patienten zu Überdosierungen führen und Depressionen hervorrufen (Wilkins, 1954). Sedierende Wirkungen treten bereits bei Dosierungen zwischen 2–8 mg eines Gesamt-Alkaloidextraktes (Alseroxylon-Fraktion) der Rauvolfiawurzel bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten auf, was gemäß Wilkins (1954) äquivalent zu 100–400 mg Wurzel ist (Wilkins, 1954; Winsor, 1959).

Zu den seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen allergisch bedingte schwere bronchiale Spasmen und Urtikaria (Natural Medicines Comprehensive Database, 2008; Vakil, 1955b). Laut Vakil (1955b) sind keine Todesfälle bekannt.

Zur Mutagenität und Karzinogenität der Rauvolfiawurzel und Zubereitungen aus Rauvolfiawurzel liegen keine Daten vor (HagerDIGITAL, 2008).

18.2.10.4.2 Reserpin

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Reserpin entsprechen den genannten Nebenwirkungen durch die Einnahme von Rauvolfiawurzel bzw. der Gesamt-Alkaloidfraktion (HagerDIGITAL, 2008; Winsor, 1959). Außerdem gibt es Berichte über Brustvergrößerung, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Natriumretention und Ödeme, verminderten oder verstärkten Appetit, Dysurie, Hautausschlag, Juckreiz und thrombozytopenische Purpura durch die Einnahme von Reserpin (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009). Nach einer von Vakil (1955) zitierten Studie treten Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Reserpin erst ab einer Dosierung von über 1,5 mg auf (Loffler et al., 1953; Vakil, 1955a). Anderen Angaben zufolge erhöht sich das Risiko für Depressionen ab Dosierungen von 0,5 mg pro Tag (Lall, 1996). Sedierende Wirkungen traten in einer doppelblinden und placebokontrollierten Studie bereits bei Dosierungen zwischen 0,1–1 mg Reserpin bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten auf (Winsor, 1959).

Symptome einer akuten Reserpinvergiftung sind Lethargie, Sedierung und in seltenen Fällen resultiert die Überdosierung in komatösen Zuständen. Weiterhin sind depressive Verstimmungen beschrieben, Hypothermie, Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Hypotonie und Bradykardie (HSDB, 2003).

Zu den schwersten Wirkungen einer chronischen Intoxikation mit Reserpin gehören zum Teil schwere Depressionen, die noch Monate nach Absetzen der Reserpineinnahme bestehen können, sowie Magengeschwüre und Blutungen (HSDB, 2003).

Höhere Dosierungen (z.B. 2–12 mg Reserpin pro Tag) können neben schweren Depressionen und extrapyramidalen Symptomen auch Flushing, Hypotonie, Koma, Krämpfe, Atemnot, Asthma, peptische Ulzera und Blutungen sowie Hypothermie hervorrufen (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; Christison et al., 1991).

Zwei Todesfälle nach Kreislauf- und Multiorganversagen aufgrund einer Reserpin-Intoxikation sind in der russischen Literatur beschrieben. In einem Fall ist bekannt, dass 5 mg Reserpin eingenommen wurden (Lall, 1996; Landyshev et al., 1969; Rogal' et al., 1989). Diese Menge Reserpin ist wirkungsäquivalent mit 5 g Rauvolfiawurzel (Gifford Jr., 1956; Wilkins, 1954).

Es gibt Hinweise, dass Kinder bis zu 1.000 mg Reserpin bzw. *Rauvolfia*-Alkaloide überlebt haben (HSDB, 2003).

Es hat sich trotz umfangreicher therapeutischer Anwendung am Menschen kein Verdacht auf embryotoxische/teratogene Wirkungen ergeben, wie sie im Tierversuch gefunden wurden (HagerDIGITAL, 2008). Atemnot, Zyanose, Anorexie, Hypothermie und Lethargie können bei Neugeborenen auftreten, wenn die Mutter vor der Geburt Reserpin eingenommen hat (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009; WHO, 1999).

Es gibt Hinweise, dass es durch die Einnahme von Reserpin durch die Mutter zu Nasenverstopfung und vermehrter Sekretion in den Atemwegen des Säuglings kommt (LactMed, 2007).

Ein Zusammenhang von Reserpin und Brustkrebsentstehung wird diskutiert.

Die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) der Weltgesundheitsorganisation hat die Evidenz dieser Assoziation anhand von sechzehn Fall-Kontroll-Studien und drei Kohortenstudien geprüft. Die methodisch besseren Studien zeigen keinen oder einen geringfügigen Zusammenhang von Reserpin und Brustkrebs (IARC/WHO, 1998). Eine große Fall-Kontroll-Studie (1.362 Fälle und 1.250 Kontrollen) fand insgesamt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen *Rauvolfia* (Reserpin) und Brustkrebs. Allerdings fand man, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, für Frauen, die *Rauvolfia*-Präparate länger als zehn Jahre einnahmen, um das 4,5-Fache (95 % CI, 1,2–19,8) und für Frauen, deren erste Einnahme von *Rauvolfia*-Präparaten mehr als zehn Jahre zurücklag, um das 3,8-Fache (95 % CI, 2,3–11,6) erhöht war (Stanford et al., 1986). Ein möglicher Mechanismus könnte auf den erhöhten Prolaktinwerten der Patienten während der Reserpin-Behandlung beruhen (IARC/WHO, 1998; Lee et al., 1976; Turkington, 1972), da epidemiologische Daten darauf hindeuten, dass erhöhte Prolaktinwerte im Plasma das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöhen können (Tworoger und Hankinson, 2008).

In Tierversuchen erhöht Reserpin (5 ppm und 10 ppm Reserpin im Futter pro Tag für 103 Wochen) die Inzidenz für ein Phäochromozytom in männlichen Ratten, für undifferenzierte Karzinome der Bläschendrüse (*Vesicula seminalis)* in männlichen Mäusen und für Tumoren der Brustdrüse in weiblichen Mäusen (Bioassay of Reserpine for Possible Carcinogenicity, 1982). Andere Untersuchungen mit transgenen Mäusen[139] (1–7,5 ppm für 39 Wochen bzw. 5 ppm und 10 ppm für 24 Wochen) bestätigen das karzinogene Potential von Reserpin nicht (Lina et al., 2004; Tennant et al., 1995). Nur in der Studie von Lina et al. (2004) wird auf die tatsächlich aufgenommene Menge an Reserpin Bezug genommen. Demnach entsprechen 5 ppm Reserpin im Futter etwa 0,6 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Reserpin induziert *in vitro* dosisabhängig eine morphologische Transformation, die nicht auf messbare genetische Veränderungen zurückzuführen ist (CCRIS, 2006; IARC/WHO, 1998; Tsutsui et al., 1994).

Die Datenlage wurde von zwei Gremien bewertet: Demnach ist Reserpin „*not classificable as to its carcinogenicity to humans*" (IARC/WHO, 1998) bzw. sollte „*reasonably anticipated to be a human carcinogen*" (National Toxicology Program, 2005).

18.2.10.5 Kontraindikationen

18.2.10.5.1 Rauvolfiawurzel

Die arzneiliche Verwendung von Rauvolfiawurzel ist kontraindiziert bei Depressionen (v.a. mit suizidaler Tendenz), einem aktiven Geschwür im Magen oder Zwölffingerdarm, einem Phäochromozytom, dem Sinusknotensyndrom, Colitis ulcerosa, Epilepsie, verminderter renaler Funktion, Patienten mit Elektrokrampftherapie, Schwangerschaft und Laktation (Kommission E, 1986; WHO, 1999).

Zu vermeiden ist die Anwendung von Rauvolfiawurzel-Präparaten außerdem bei Diarrhoe oder Dysenterie, bei akuten kardiovaskulären Störungen, bei denen eine Senkung des Blut-

[139] C57BL/6-Mäuse hemizygot für Wildtyp p53, C57BL/6 $Xpa^{-/-}$ und C27BL/6 $Xpa^{-/-}.p53^{+/-}$

druckes gefährlich wäre (z.B. Herzthrombose, Gehirnthrombose, schwere kardiale Stauungen), bei seltenen Überempfindlichkeiten gegenüber der Droge, bei der selbst kleinste Mengen zu einem plötzlichen Blutdruckabfall, Zusammenbruch der Blutzirkulation und sehr starker Ruhelosigkeit führen können, sowie bei schweren allergischen Reaktionen, wie Urtikaria und bronchialen Spasmen (Vakil, 1955b).

18.2.10.5.2 Reserpin

Die Kontraindikationen von Reserpin sind vergleichbar mit denen von Rauvolfiawurzel (HagerDIGITAL, 2008; Martindale: The Complete Drug Reference, 2009).

18.2.10.6 Wechselwirkungen

18.2.10.6.1 Rauvolfiawurzel

Während der Anwendung von Rauvolfiawurzel können Wechselwirkungen mit *Digitalis*-Glykosiden (Bradykardie), Neuroleptika und Barbituraten (gegenseitige Wirkungsverstärkung), Levodopa (Wirkungsabschwächung, aber unerwünschte Symptome können verstärkt werden) und Sympatikomimetika (initial erhebliche Blutdruckerhöhung) auftreten (Kommission E, 1986). Alkohol könnte das Risiko für zentralnervöse Depressionen verstärken (Natural Medicines Comprehensive Database, 2008)

18.2.10.6.2 Reserpin

Reserpin verstärkt die bradykarde Wirkung von *Digitalis*-Glykosiden. Eine gegenseitige Wirkungsverstärkung tritt bei gleichzeitiger Gabe zentraldämpfender Arzneistoffe sowie Alkohol und Reserpin auf. Die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva wird durch Reserpin verstärkt. Ebenso werden kardiodepressive Effekte von Chinidin durch Reserpin verstärkt und die Wirkung von Levodopa, was in der Parkinson-Therapie verwendet wird, vermindert (HagerDIGITAL, 2008). Weiterhin kann die Einnahme von Reserpin die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und anderen direkt wirkenden Sympathomimetika erhöhen. Die Wirkung von indirekt wirkenden Sympathomimetika könnte reduziert werden. Reserpin könnte zu Erregungszuständen und Hypertonie bei Patienten führen, die MAO-Hemmer einnehmen (Martindale: The Complete Drug Reference, 2009).

18.2.11 Risikocharakterisierung

Informationen zu Wirkungen von *Rauvolfia serpentina* und Zubereitungen daraus liegen nur aus der arzneilichen Nutzung der Wurzel vor. Informationen über die Wirkung anderer Pflanzenteile liegen nicht vor.

Dosierungen der Rauvolfiawurzel von bis zu 300 mg pro Tag (WHO, 1999) bzw. bis zu 600 mg pro Tag (Kommission E, 1986) können zahlreiche unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Diese sind bei mehr als der Hälfte der behandelten Patienten zu beobachten (Gifford Jr., 1956). Dazu zählen die relativ häufig (~ 50 % der Behandelten [Winsor, 1959]) auftretende Verminderung der Reaktionsfähigkeit und weitere Symptome durch das Überwiegen des Parasympathikus wie eine laufende Nase sowie gastrointestinale Beschwerden. Inwieweit der Blutdruck bei Normotonikern beeinflusst wird, kann anhand der Datenlage nicht abschließend beurteilt werden. Höhere Dosierungen und eine langfristige Einnahme können bei 10 % der Patienten leichte und schwere Depressionen auslösen, die auch nach Absetzen

der Droge noch über Monate bestehen können (Gifford Jr., 1956). Diese Wirkungen entsprechen weitestgehend dem Wirkprofil von Reserpin.

Eine seltene, aber schwere unerwünschte Wirkung ist eine allergische Reaktion auf Rauvolfiawurzel mit schweren bronchialen Spasmen und Nesselsucht.

Es gibt Personen, die besonders empfindlich auf *Rauvolfia*-Produkte reagieren. Laut einer Publikation kommt es bei ca. 20 % der behandelten Hypertoniker bereits durch 2 mg Gesamt-Alkaloide zu einem starken Blutdruckabfall; diese Mengen ist wirkungsäquivalent zu 100 mg Rauvolfiawurzel (Vakil, 1955b). Schwangere, Stillende und Kinder sollten keine *Rauvolfia*-Produkte nehmen (WHO, 1999). Personen mit Depressionen, Ulkus und Phäochromozytom sind ebenfalls stärker gefährdet (Kommission E, 1986).

Arzneimittel aus Rauvolfiawurzel oder Extrakte aus Rauvolfiawurzel wurden in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts untersucht. Die Publikationen entsprechen nicht den heutigen Ansprüchen an wissenschaftliche Arbeiten. In den meisten Fällen ist das eingesetzte Arzneimittel nicht ausreichend definiert: *Rauvolfia serpentina* wird synonym mit *Rauvolfia*-Extrakten oder Reserpin verwendet, die Herstellung und Zusammensetzung der Produkte ist nicht beschrieben. Bei gleich bezeichneten Arzneimitteln konnte es sich um die Rohdroge aus Wurzeln und Blättern oder den Gesamt-Alkaloidgehalt der Wurzel oder die Gesamt-Alkaloide aus der ganzen Pflanze handeln (HagerDIGITAL, 2008). Häufig ist weder das Patientenkollektiv noch die Versuchsdurchführung ausreichend definiert und das Arzneimittel wird in Kombination mit anderen Präparaten untersucht (HagerDIGITAL, 2008). Einige Literaturquellen der vorliegenden Bewertung, wie die *Hazardous Substance Data Bank* (HSDB) oder die WHO-Monographie, beziehen Informationen zum Teil aus Sekundär- und Tertiärliteratur.

Aufgrund der vorliegenden Datenlage bestehen erhebliche Bedenken an einer sicheren Verwendung bereits kleiner Mengen der Rauvolfiawurzel (oder Zubereitungen daraus) als Lebensmittel.

18.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Informationen über die Wirkungen liegen ausschließlich aus der arzneilichen Anwendung der Rauvolfiawurzel oder Zubereitungen daraus vor. Es ist bekannt, dass bereits geringe Mengen der Wurzel sympatholytische Wirkungen hervorrufen, die auch von unerwünschten Wirkungen begleitet sind. Aufgrund des Wirkprofils sind neben akuten gesundheitlichen Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems, des kardiovaskulären Systems und des Gastrointestinaltraktes bei höheren Mengen und bei längerer Einnahme auch langfristige, über die Einnahme hinausgehende gesundheitliche Risiken zu erwarten. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass es Personen gibt, die besonders empfindlich auf die Droge reagieren. Es wird daher empfohlen, die Wurzel von *Rauvolfia serpentina* in die VO 1925/2006/EG, Anhang III, Liste A aufzunehmen.

18.4 Referenzen

Bioassay of Reserpine for Possible Carcinogenicity (1982). Technical Report Series Nr. 193. für NIH.

Carol J, Banes D, Wolff J, Fallscheer HO (1956). The chemical evaluation of *Rauwolfia serpentina* preparations. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim). 45: 200–203.

CCRIS (2006). Reserpine. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB (Stand: 26.04.2010).

Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ (1991). When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. Schizophr Bull. 17: 217–245.

Cieri UR (1987). Determination of reserpine and rescinnamine in *Rauwolfia serpentina* preparations by liquid chromatography with fluorescence detection. J Assoc Off Anal Chem. 70: 540–546.

Fachinformation Briserin®N (2008). Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main.

FDA (2002). Guidance for FDA Staff and Industry – Compliance Policy Guides Manual. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124736.pdf (Stand: 26.04.2010).

Gifford RW Jr. (1956). [New drugs for the management of hypertension.]. Klin Wochenschr. 34: 57–61.

Goenka AH (2007). Rustom Jal Vakil and the saga of *Rauwolfia serpentina*. J Med Biogr. 15: 195–200.

HagerDIGITAL (2008). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. http://www.justscience.de/de/drugbase/hagers-enzyklopaedie.html.

HSDB (2003). Reserpine. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB (Stand: 26.04.2010).

IARC/WHO (11.03.1998). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogic Risks to Humans – Overall Evalulation of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volume 1 to 42. Supplement 7.

Klausgraber F (1953). [*Rauvolfia serpentina* in treatment of hypertension.]. Wien Med Wochenschr. 103: 430–431.

Kommission E (18.09.1986). Rauwolfiae radix (Rauwolfiawurzel). Bundesanzeiger 173.

LactMed (2007). Reserpine. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~TTQ5Ne:1 (Stand: 26.04.2010).

Lall, S (1996). Reserpine. http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/reserpn.htm (Stand: 17.05.2010).

Landyshev I, Pronina EI, Markelov IP (1969). [Fatal case of reserpine poisoning]. Klin Med (Mosk). 47: 141–142.

Lee PA, Kelly MR, Wallin JD (1976). Increased prolactin levels during reserpine treatment of hypertensive patients. JAMA. 235: 2316–2317.

Lina BA, Woutersen RA, Bruijntjes JP, van BJ, van den Berg JA, Monbaliu J, Thoolen BJ, Beems RB, van Kreijl CF (2004). Evaluation of the Xpa-deficient transgenic mouse model for short-term carcinogenicity testing: 9-month studies with haloperidol, reserpine, phenacetin, and D-mannitol. Toxicol Pathol. 32: 192–201.

Loffler W, Essellier AF, Prott F, Wegmann A (1953). [Therapy of hypertension with serpasil, a Rauwolfia alkaloid; clinical studies.]. Schweiz Med Wochenschr. 83: 1012–1015.

Martindale: The Complete Drug Reference (2009). http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/(Stand: 17.02.2010).

Missan SR, Ciaccio LL, McMullen WH, Pazdera HJ, Grenfell TC (1960). Analytical methods for rescinnamine. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 49: 7–13.

National Toxicology Program (2005). Reserpine (50-55-5). http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s158rese.pdf (Stand: 26.04.2010).

Natural Medicines Comprehensive Database (2008). 10. Auflage. Therapeutic Research Faculty, Stockton.

PDR for Herbal Medicines (2007). 4. Auflage. Thomson Healtcare Inc., Montvalle.

Phillips DD, Chadha MS (1955). The alkaloids of *Rauwolfia serpentina* Benth. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim). 44: 553–567.

Rogal' PP, Rakitin VA, Boichak MP, Gusarov AI, Ivachev VG (1989). [Fatal reserpine poisoning]. Sud Med Ekspert. 32: 51–52.

Roja PC, Benjamin BD, Heble MR, Chadha MS (1985). Indole Alkaloids from Multiple Shoot Cultures of *Rauwolfia serpentina*. Planta Med. 51: 73–74.

Ruyter CM, Akram M, Illahi I, Stockigt J (1991). Investigation of the Alkaloid Content *of Rauwolfia serpentina* Roots from Regenerated Plants. Planta Med. 57: 328–330.

Shamon SD, Perez MI (2009). Blood pressure lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. CD007655.

Stanford JL, Martin EJ, Brinton LA, Hoover RN (1986). *Rauwolfia* use and breast cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 76: 817–822.

Tennant RW, French JE, Spalding JW (1995). Identifying chemical carcinogens and assessing potential risk in short-term bioassays using transgenic mouse models. Environ Health Perspect. 103: 942–950.

Tsutsui T, Taguchi S, Hasegawa K, Ide T, Kojima K, Matsumura M, Huff J, Barrett JC (1994). Reserpine-induced cell transformation without detectable genetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. Carcinogenesis. 15: 11–14.

Turkington RW (1972). Prolactin secretion in patients treated with various drugs: phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine, and methyldopa. Arch Intern Med. 130: 349–354.

Tworoger SS, Hankinson SE (2008). Prolactin and breast cancer etiology: an epidemiologic perspective. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 13: 41–53.

Vakil RJ (1955a). *Rauwolfia serpentina* in the treatment of high blood pressure; a review of the literature. Circulation. 12: 220–229.

Vakil RJ (1955 b). Klinische Beobachtungen betreffend die *Rauwolfia serpentina* Therapie in Fällen von hohem Blutdruck. Die Medlizinische 1: 47–48.

WHO (1999). Radix Rauwolfiae. In: WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva. 221–230.

Wilkins RW (1954). *Rauwolfia* in the treatment of essential hypertension. Am J Med. 17: 703–711.

Winsor T (1959). Comparative effects of various *Rauwolfia* alkaloids in hypertension. Dis Chest. 35: 415–421.

19 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Übersicht über ca. 1.900 Pflanzenarten, welche von der *Association of the European Self-Medication Industry* (AESGP) betrachtet wurden, den Anteil ihrer Verwendung in Nahngsergänzungsmitteln (NEM) und ihre Nennung im EFSA-Kompendium, nach Silano (2009) 10

Abbildung 1.2: Zweistufiges Bewertungsverfahren der EFSA und die Anwendbarkeit des Artikels 8 der Anreicherungsverordnung (VO [EG]) 1925/2006) 12

20 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Vergleich der Definitionen der Listen A–C in der Anreicherungsverordnung, Anhang III, und der Stoffliste des Bundes und der Länder 11

Tabelle 2.1: Vitamine und Provitamine (mit CAS-Nummer) und deren Gehalt bezogen auf die (getrockneten) Gojibeeren (von *Lycium barbarum* L.) 22

Tabelle 2.2: Inhaltsstoffe in (getrockneten) Gojibeeren (von *Lycium barbarum* L.) mit CAS-Nummer und Mengenangabe (soweit vorhanden bzw. verfügbar) 23

Tabelle 2.3: Tägliche Aufnahmemengen für wesentliche Inhaltsstoffe in (getrockneten) Gojibeeren bei einem angenommenen Verzehr von 50 g pro Tag 26

Tabelle 3.1: Gehalte ausgewählter Inhaltsstoffe des ätherischen Wermutkrautöls 43

Tabelle 3.2: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in aus Wermutkraut gewonnenen ätherischen Ölen [% Öl] 49

Tabelle 3.3: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in Getränken auf Basis von Wermutkraut [mg/l] 49

Tabelle 3.4: Kräuterteemischungen mit Wermutkraut 50

Tabelle 3.5: Verzehrsmengen thujonhaltiger Lebensmittel (Basis: nur Verzehrer) 51

Tabelle 3.6: Aufnahmemengen an Thujon aus Kräuterteeaufguss für die verschiedenen Szenarien und Trinkmengen 52

Tabelle 3.7: Aufnahme von Thujon über verschiedene Lebensmittelgruppen 52

Tabelle 3.8: Ergebnisse einer Internetrecherche (26.06.2012) zu wermutbasierten Nahrungsergänzungsmitteln 54

Tabelle 3.9: Maximale berichtete Thujon-Gehalte in aus Kräutern gewonnenen ätherischen Ölen [% Öl] 55

Tabelle 3.10: Thujon-Gehalte in anderen Lebensmitteln außer Kräutern [mg/l] 55

Tabelle 3.11: Ergebnisse der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an F344/N Ratten (National Toxicology Program 2011) 59

Tabelle 4.1: Inhaltsstoffe von *Rhodiola rosea* in der Wurzel, Wurzelextrakten und unbestimmten Extrakten in mg/g 70

Tabelle 4.2: Auswahl von Komponenten des im Rhizom nachgewiesenen ätherischen Öls (Hethelyi et al., 2005; Rohloff, 2002; Shatar et al., 2007) 73

Tabelle 4.3: Übersicht über verfügbare Humanstudien mit *Rhodiola rosea* 78

Tabelle 4.4: Hemmung von MAO A und MAO B (in %) durch Wurzelextrakte von *Rhodiola rosea* (100 µg/ml) 82

Tabelle 5.1: Inhaltsstoffe der Tormentillwurzeln (mit CAS-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind), nach Latté, 2006, und Tomczyk et al., 2009 93

Tabelle 5.2: Maximale tägliche Aufnahmemengen für wesentliche Inhaltsstoffe in Tormentillwurzel-haltigen Likören; angenommen wird eine Ansatzmenge von 6 g Tormentillwurzeln und der Genuss von drei Likörgläsern à 20 ml der Spirituose 97

Tabelle 5.3: Umrechnung der NOAEL-Werte aus tierexperimentellen Studien auf den Menschen; Annahme einer maximalen Verzehrsmenge von 6 g Tormentillwurzeln pro Tag 102

Tabelle 6.1: Ausgewählte Withanolide, isoliert aus der Wurzel von *Withania somnifera* und deren Anteil an der Trockenmasse 113

Tabelle 6.2: Ausgewählte Alkaloide in der Wurzel von *Withania somnifera* mit CAS-Nummer 114

Tabelle 6.3: Ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel mit *Withania somnifera*, die im Internet erhältlich sind 116

Tabelle 6.4: Humanstudien mit *Withania somnifera* als Monotherapie 119

Tabelle 7.1: Inhaltsstoffe der Wurzeln von *Pueraria lobata* (mit CAS-Nummer) und deren Gehalt (soweit Daten dazu verfügbar sind) 140

Tabelle 7.2: Ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel mit *P.-lobata*-Wurzelextrakten, die im Internet erhältlich sind, mit den vorgeschlagenen Verzehrsmengen 144

Tabelle 7.3: Aufnahmemengen für mengenmäßig wichtige Isoflavone bei einem angenommenen Verzehr von 2 und von 18 g *P.-lobata*-Wurzeln pro Tag, berechnet für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bzw. für einen aufkonzentrierten Extrakt 145

Tabelle 8.1: Gehalte (mg/g) einiger Inhaltsstoffe von *Tribulus terrestris* in verschiedenen Pflanzenteilen von Pflanzen unterschiedlicher Herkunft (Bulgarien, China, Georgien, Griechenland, Indien, Mazedonien, Serbien, Türkei, Vietnam) 163

Tabelle 8.2: Beispiele für Nahrungsergänzungsmittel mit *Tribulus terrestris* als Mono- oder Kombinationspräparat und maximale tägliche Zufuhrmengen der *Tribulus-terrestris*-Zubereitung sowie der Saponine (soweit bekannt) 167

Tabelle 8.3: Gehalte an Norharman und Harman im Zigarettenrauch und ausgewählten Lebensmitteln mit besonders hohen Konzentrationen 168

Tabelle 8.4: Humanstudien mit Extrakten von *Tribulus terrestris* als Monopräparat und *Tribulus terrestris* in Kombination mit anderen Wirkstoffen 170

Tabelle 8.5: Übersicht zu Tierstudien mit *Tribulus terrestris* – Wiederkäuer 173

Tabelle 9.1: Alkaloide der Yohimberinde 192

Tabelle 9.2: Pharmakokinetik von Yohimbin-HCl nach einmaliger oraler Aufnahme (MW – Mittelwert, SD – Standardabweichung). In Klammern sind die kleinsten und größten Werte angegeben, Angaben mit ≈ sind berechnet (Dosis) oder einer Abbildung entnommen. 195

Tabelle 10.1: Phenylalkylamine von *Catha edulis* 205

Tabelle 10.2: Alkaloidgehalt in mg je g frischen Khatblättern 205

Tabelle 10.3: Einstufung der Gefahren durch den Konsum von Khat durch zwei Experten gruppen (0 = kein Risiko, 1 = geringes Risiko, 2 = moderates Risiko, 3 = hohes Risiko) (Nutt et al., 2007) 207

Tabelle 10.4: Expositionsdaten zum Khatkonsum somalischer Emigranten in England nach einer Befragung von Patel et al. (2005) 208

Tabelle 10.5: Cathinonkinetik in verschiedenen Studien nach dem Kauen von Khatblättern oder der Aufnahme von Cathinon als Einzelsubstanz 210

Tabelle 10.6: Durchschnittliche Häufigkeit des Khatkauens pro Woche und das Auftreten von khatassoziierten Symptomen von Khatkonsumenten nach Patel et al. (2005) 211

Tabelle 10.7: Konzentrationen von Cathinon, Cathin und Norephedrin in 19 forensischen Fällen mit auffälligem Fahrverhalten (Toennes und Kauert, 2004) 212

Tabelle 11.1: Angaben zu wichtigen AA 232

Tabelle 11.2: Mengenangaben (in mg/g) für AA und Derivate insgesamt (AA+) bzw. AA-I und AA-II in verschiedenen *Aristolochia*-Arten und Produkten. Wurde in den Publikationen der chinesische Name (Pinyin) verwendet, sind zusätzlich die dort angegebene Art und das Pflanzenteil aufgeführt. 233

Tabelle 12.1: Einteilung von *Aconitum*-Alkaloiden mit ausgewählten Beispielen und CAS-Nummern in Klammern 245

Tabelle 13.1: Genine der *Digitalis*-Arten mit CAS-Nummer 251

Tabelle 13.2: Beispiele für Cardenolidglykoside der *Digitalis*-Pflanzen mit ATC-Klassifikation und CAS-Nummer (sofern bekannt). Die Struktur ist in einer Kurzschreibweise verdeutlicht (Dx – D-Digitoxose, AcDx – D-3-Acetyldigitoxose, Gluc – D-Glukose, Dtl – D-Digitalose, Fuc – D-Fucose). 252

Tabelle 13.3: Verteilung des Cardenolidgehaltes auf einzelne Pflanzenteile, modifiziert nach Luckner und Wichtl (2000) 252

Tabelle 13.4: Pharmakokinetische Kenngrößen für ausgewählte, therapeutisch verwendete Cardenolidglykoside, modifiziert nach Luckner und Wichtl (2000) 255

Tabelle 14.1: *Ephedra*-Alkaloide mit einigen Synonymen und den CAS-Nummern (HagerDIGITAL, 2008; United States National Library of Medicine, 2008; WHO, 1999) 262

Tabelle 14.2: Gehalte an *Ephedra*-Alkaloiden in mg/g und Anteile der beiden Hauptalkaloide (%) am Gesamtalkaloidgehalt im Ephedrakraut verschiedener Arten und *Ephedra*-alkaloidhaltigen Produkten 263

Tabelle 14.3: Ephedrinkinetik nach Aufnahme von *Ephedra*-haltigen Produkten (– – Ma-Huang allein, + – *Ephedra*-Produkt in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen, E – Ephedrin, n – untersuchte Probanden) 269

Tabelle 15.1: Ausgewählte Tropanalkaloide mit CAS-Nummer 282

Tabelle 15.2: Toxizität ausgewählter Tropanalkaloide beim Menschen pro Kilogramm Körpergewicht (Giftpflanzen – Pflanzengifte, 2008; HagerDIGITAL, 2008; Duke, 1977) 291

Tabelle 16.1: Acylphloroglucinole des *Dryopteris filix-mas* 302

Tabelle 17.1: Gehalt von Salvinorin A und Salvinorin B in getrockneten Blättern (und Extrakten) 310

Tabelle 17.2: Effekteintritt und -dauer von *Salvia divinorum* oder Salvinorin in Menschen in Abhängigkeit von Dosis und Aufnahmeweg (n – Anzahl der Probanden) 313

Tabelle 18.1: Alkaloide der Rauvolfiawurzel (HagerDIGITAL, 2008) 324

Bereits erschienene Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft

01/2004 Herausgegeben von L. Ellerbroek, H. Wichmann-Schauer, K. N. Mac
Methoden zur Identifizierung und Isolierung von Enterokokken und deren Resistenzbestimmung
€ 5,-

02/2004 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2002 – Übersicht über die Meldungen der Bundesländer
€ 15,-

03/2004 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen
Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte
€ 15,-

04/2004 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen
Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte
€ 15,-

05/2004 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2003 – Übersicht über die Meldungen der Bundesländer
€ 15,-

01/2005 Herausgegeben von A. Weißenborn, M. Burger, G. B. M. Mensink, C. Klemm, W. Sichert-Hellert, M. Kersting und H. Przyrembel
Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung – Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben
€ 10,-

02/2005 Herausgegeben von R. F. Hertel, G. Henseler
ERiK – Entwicklung eines mehrstufigen Verfahrens der Risikokommunikation
€ 10,-

03/2005 Herausgegeben von P. Luber, E. Bartelt
Campylobacteriose durch Hähnchenfleisch – Eine quantitative Risikoabschätzung
€ 5,-

04/2005 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann. H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen
Use of Vitamins in Foods – Toxicological and nutritional-physiological aspects
€ 15,-

01/2006 Herausgegeben von A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen
Use of Minerals in Foods – Toxicological and nutritional-physiological aspects
€ 15,-

02/2006 Herausgegeben von A. Schulte, U. Bernauer, S. Madle, H. Mielke, U. Herbst, H.-B. Richter-Reichhelm, K.-E. Appel, U. Gundert-Remy
Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde – Bericht zur Bewertung der Karzinogenität von Formaldehyd
€ 10,-

03/2006 Herausgegeben von W. Lingk, H. Reifenstein, D. Westphal, E. Plattner
Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben
€ 5,-

04/2006 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2004 – Übersicht über die Meldungen der Bundesländer
€ 15,-

05/2006 Herausgegeben von J. Zagon, G. Crnogorac, L. Kroh, M. Lahrssen-Wiederholt, H. Broll
Nachweis von gentechnisch veränderten Futtermitteln – Eine Studie zur Anwendbarkeit von Verfahren aus der Lebensmittelanalytik
€ 10,-

06/2006 Herausgegeben von A. Weißenborn, M. Burger, G. B. M. Mensink, C. Klemm, W. Sichert-Hellert, M. Kersting, H. Przyrembel
Folic acid intake of the German population – Final report on the research project
€ 10,-

01/2007 Herausgegeben von A. Epp, R. Hertel, G.-F. Böl
Acrylamid in Lebensmitteln – Ändert Risikokommunikation das Verbraucherverhalten?
€ 5,-

02/2007 Herausgegeben von B. Niemann, C. Sommerfeld, A. Hembeck, C. Bergmann
Lebensmittel mit Pflanzensterinzusatz in der Wahrnehmung der Verbraucher – Projektbericht über ein Gemeinschaftsprojekt der Verbraucherzentralen und des BfR
€ 5,-

03/2007 Herausgegeben von M. Hartung
Epidemiologische Situation der Zoonosen in Deutschland im Jahr 2005 – Übersicht über die Meldungen der Bundesländer
€ 15,-

04/2007 Herausgegeben von R. F. Hertel, G. Henseler
ERiK – Development of a multi-stage risk communication process
€ 10,-

05/2007 Herausgegeben von B. Niemann, C. Sommerfeld, A. Hembeck, C. Bergmann
Plant sterol enriched foods as perceived by consumers – Project report on a joint project of consumer advice centres and BfR
€ 5,-

01/2008 Herausgegeben von A. Epp, R. Hertel, G.-F. Böl
Formen und Folgen behördlicher Risikokommunikation
€ 5,-

02/2008 Herausgegeben von T. Höfer, U. Gundert-Remy, A. Epp, G.-F. Böl
REACH: Kommunikation zum gesundheitlichen Verbraucherschutz
€ 10,-

03/2008 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
BfR-Verbraucherkonferenz Nanotechnologie – Modellprojekt zur Erfassung der Risikowahrnehmung bei Verbrauchern
€ 5,-

04/2008 Herausgegeben von M. Hartung
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2006 – Mitteilungen der Länder zu Lebensmitteln, Tieren, Futtermitteln und Umweltproben
€ 15,-

05/2008 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
Wahrnehmung der Nanotechnologie in der Bevölkerung – Repräsentativerhebung und morphologisch-psychologische Grundlagenstudie
€ 10,-

06/2008 Herausgegeben von T. Höfer, U. Gundert-Remy, A. Epp, G.-F. Böl
REACH: Communication on Consumer Health Protection
€ 10;-

07/2008 Herausgegeben von René Zimmer, Rolf Hertel, Gaby-Fleur Böl
Risikowahrnehmung beim Thema Nanotechnologie – Analyse der Medienberichterstattung
€ 10,-

08/2008 Herausgegeben von H. Mielke, H. Schneider, D. Westphal, S. Uhlig, K. Simon, S. Antoni, E. Plattner
Humanexposition bei Holzschutzmitteln – Neufassung der Gesamtauswertung von Haupt- und Ergänzungsstudie in deutscher und englischer Sprache
€ 10,-

01/2009 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
Public Perceptions about Nanotechnology – Representative survey and basic morphological-psychological study
€ 10,-

02/2009 Herausgegeben von E. Ulbig, R. F. Hertel, G.-F. Böl
Evaluierung der Kommunikation über die Unterschiede zwischen „risk“ und „hazard“ – Abschlussbericht
€ 5;-

03/2009 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
BfR Consumer Conference Nanotechnology – Pilot project to identify consumer risk perception
€ 5,-

04/2009 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
BfR-Delphi-Studie zur Nanotechnologie – Expertenbefragung zum Einsatz von Nanotechnologie in Lebensmitteln und Verbraucherprodukten
€ 10,-

05/2009 Herausgegeben von M. Hartung
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2007 – Mitteilungen der Länder zu Lebensmitteln, Tieren, Futtermitteln und Umweltproben
€ 15,-

01/2010 Herausgegeben von E. Ulbig, R. F. Hertel, G.-F. Böl
Kommunikation von Risiko und Gefährdungspotenzial aus Sicht verschiedener Stakeholder – Abschlussbericht
€ 10,-

02/2010 Herausgegeben von E. Ulbig, R. F. Hertel, G.-F. Böl
Evaluation of Communication on the Differences between „Risk“ and „Hazard“ Final Report
€ 5,-

03/2010 Herausgegeben von A. Epp, R. F. Hertel, G.-F. Böl
Chemie im Alltag – Eine repräsentative Befragung deutscher Verbraucherinnen und Verbraucher
€ 10,-

04/2010 Herausgegeben von G.-F. Böl, A. Epp, R. F. Hertel
Wahrnehmung der Nanotechnologie in internetgestützten Diskussionen – Ergebnisse einer Onlinediskursanalyse zu Risiken und Chancen von Nanotechnologie und Nanoprodukten
€ 10,-

05/2010 Herausgegeben von A. Epp, S. Kurzenhäuser, R. Hertel, G.-F. Böl
Grenzen und Möglichkeiten der Verbraucherinformation durch Produktkennzeichnung
€ 15,-

06/2010 Herausgegeben von M. Hartung
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2008 – Mitteilungen der Länder zu Lebensmitteln, Tieren, Futtermitteln und Umweltproben
€ 15,-

07/2010 Herausgegeben von A. Epp, B. Michalski, U. Banasiak, G.-F. Böl
Pflanzenschutzmittel-Rückstände in Lebensmitteln
Die Wahrnehmung der deutschen Bevölkerung –
Ein Ergebnisbericht
€ 10,-

08/2010 Herausgegeben von G.-F. Böl, A. Epp, R. Hertel
Perception of Nanotechnology in Internet-based Discussions
The risks and opportunities of nanotechnology and nanoproducts: results of an online discourse analysis
€ 10,-

09/2010 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
BfR Delphi Study on Nanotechnology –
Expert Survey of the Use of Nanomaterials in
Food and Consumer Products
€ 10,-

10/2010 Herausgegeben von R. Zimmer, R. Hertel, G.-F. Böl
Risk Perception of Nanotechnology – Analysis of Media Coverage
€ 10,-

11/2010 Herausgegeben von E. Ulbig, R. Hertel, G.-F. Böl
Communication of Risk and Hazard from the Angle of
Different Stakeholders
€ 10,-

12/2010 Herausgegeben von A. Schroeter, A. Käsbohrer
Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette –
DARLinkSalmonella 2000–2008
€ 20,-

13/2010 Herausgegeben von S. Kurzenhäuser, A. Epp, R. Hertel, G.-F. Böl
Effekte der Risikokommunikation auf Risikowahrnehmung und
Risikoverständnis von Zielgruppen
Verständlichkeit, Transparenz und Nutzbarkeit von fachlichen Stellungnahmen des Bundesinstituts für Risikobewertung zur Lebensmittelsicherheit
€ 10,-

01/2011 Herausgegeben von M. Hartung, A. Käsbohrer
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2009
€ 15,-

02/2011 Herausgegeben von A. Epp, B. Michalski, U. Banasiak, G.-F. Böl
Pesticide Residues in Food
€ 10,-

03/2011 Herausgegeben von A. Schroeter, A. Käsbohrer
German antimicrobial resistance situation in the food chain - DARLink
€ 20,-

04/2011 Herausgegeben von B. Appel, G.-F. Böl, M. Greiner, M. Lahrssen-Wiederholt, A. Hensel
EHEC-Ausbruch 2011 - Aufklärung des Ausbruchs entlang der Lebensmittelkette
€ 10,-

01/2012 Herausgegeben von S. Klenow, K.P. Latté, U. Wegewitz, B. Dusemund, A. Pöting, K.E. Appel, R. Großklaus, R. Schumann, A. Lampen
Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen
€ 15,-

02/2012 Herausgegeben von A. Epp, R. F. Hertel, G.-F. Böl
Chemicals in Daily Life – A representative survey among German consumers on products
containing chemicals
€ 10,-

03/2012 Herausgegeben von B. Appel, G.-F. Böl, M. Greiner, M. Lahrssen-Wiederholt, A. Hensel
EHEC Outbreak 2011
Investigation of the Outbreak Along the Food Chain
€ 10,-

04/2012 Herausgegeben von F. Wöhrlin, H. Fry, A. Preiss-Weigert
Collaborative Study for the Determination of 3-MCPD-Fatty Acid Esters in Edible Fats and Oils
Second Collaborative Study – Part I
Method Validation and Proficiency Test
€ 10,-

05/2012 Herausgegeben von A. Schroeter, A. Käsbohrer
Deutsche Antibiotika-Resistenzsituation in der Lebensmittelkette – DARLink 2009
€ 20,-

06/2012 Herausgegeben von M. Hartung und A. Käsbohrer
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2010
€ 15,-

07/2012 Herausgegeben von U. Schwegler, M. Kohlhuber, E. Roscher, E. Kopp, A. Ehlers, A. Weißenborn, D. Rubin, A. Lampen und H. Fromme
Alkohol in der Stillzeit – Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der Stillförderung
€ 5,-

08/2012 Herausgegeben von B. Werschkun, T. Höfer und M. Greiner
Emerging Risks from Ballast Water Treatment
€ 10,-

01/2013 Herausgegeben von U. Schwegler, M. Kohlhuber, E. Roscher, E. Kopp, A. Ehlers, A. Weißenborn, D. Rubin, A. Lampen and H. Fromme
Alcohol during the Nursing Period – a Risk Assessment under Consideration of the Promotion of Breastfeeding
€ 5,-

02/2013 Herausgegeben von A. Schroeter, A. Käsbohrer
German Antimicrobial Resistance Situation in the Food Chain – DARLink 2009
€ 20,-

03/2013 B. Röder, E. Ulbig, S. Kurzenhäuser-Carstens,
M. Lohmann, G.-F. Böl
Zielgruppengerechte Risikokommunikation zum Thema Nahrungsergänzungsmittel
€ 10,-

04/2013 H. Fry, C. Schödel, A. These and A. Preiß-Weigert
Collaborative Study for the Determination of 3-MCPD- and 2-MCPD-Fatty Acid Esters in Fat Containing Foods
€ 10,-

05/2013 M. Hartung und A. Käsbohrer
Erreger von Zoonosen in Deutschland im Jahr 2011
€ 15,-

06/2013 Herausgegeben von Astrid Epp, Bettina Röder, Mark Lohmann,
Gaby-Fleur Böl
PLANT MEDIA
Pflanzenschutzmittel und -rückstände in Lebensmitteln – Analyse der Medienberichterstattung
€ 10,-

07/2013 BfR-Autoren:A. Epp, M. Lohmann, G.-F. Böl
Weitere Autoren: A. Hoh, M. Schubert, S. Wieske
Joint development of a new Agricultural Operator Exposure Model
€ 10,-

08/2013 BfR-Autoren: Oliver Lindtner, Nicole Ehlscheid, Katharina Berg, Katrin Blume, Birgit Dusemund, Anke Ehlers, Birgit Niemann, Thomas Rüdiger, Gerhard Heinemeyer, Matthias Greiner
Weitere Autoren: Bert Hallerbach, Oliver Thömmes, Sandy Thier (T.I.P. Biehl & Partner)
Anlassbezogene Befragung von Hochverzehrern von Energy-Drinks
€ 5,-

09/2013 BfR-Autoren: Astrid Epp, Bettina Röder, Mark Lohmann, Gaby-Fleur Böl
Weitere Autoren:Julian Voss, Beate Goetzke, Anke Zühlsdorf
Agrifood Consulting GmbH | Spiller, Zühlsdorf + Voss
Gudrun Röhling, Katinka Thiedemann
unic GmbH & Co. KG
PlantMedia: Pflanzenschutzmittel und -rückstände in Lebensmitteln – Analyse der Medienberichterstattung
€ 10,-

10/2013 BfR-Autoren: G.-F. Böl, G. Correia Carreira, A. Epp, M. Lohmann
Weitere Autoren: J.-P. Ferdinand, M. Gossen, G. Scholl, B. Holzhauer
Nanoview – Einflussfaktoren auf die Wahrnehmung der Nanotechnologien und zielgruppenspezifische Risikokommunikationsstrategien
€ 10,-

11/2013 BfR-Autoren: Astrid Epp, Mark Lohmann, Gaby-Fleur Böl
Weitere Autoren: Annette Hoh, Markus Schubert, Sarah Wieske (KONTUR 21GmbH)
NanoMedia: Analyse der Medienberichterstattung zum Thema Nanotechnologie 2008–2012
€ 10,-

Die Hefte der Reihe BfR-Wissenschaft sind erhältlich beim:
Bundesinstitut für Risikobewertung
Pressestelle
Max-Dohrn-Str. 8–10
10589 Berlin
D-14195 Berlin
Fax: +49-(0)30-18412-4970
E-Mail: publikationen@bfr.bund.de