



Technische
Universität
Braunschweig



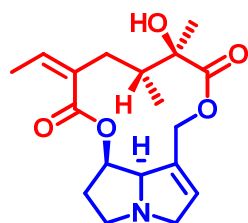
Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig



Pyrrolizidin-Alkaloide in Kräutertees für Babies, Schwangere und Stillende

Till Beuerle, LChG, Arbeitstagung 2014, Regionalverband Nord, Hamburg 25.03.2014

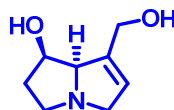
Pyrrolizidin-Alkaloide (PAs)



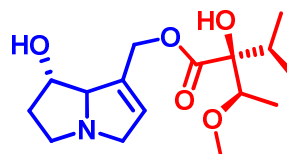
Senecionin



Necin Säure



Necin Base
(Retronecin)



Heliotrin

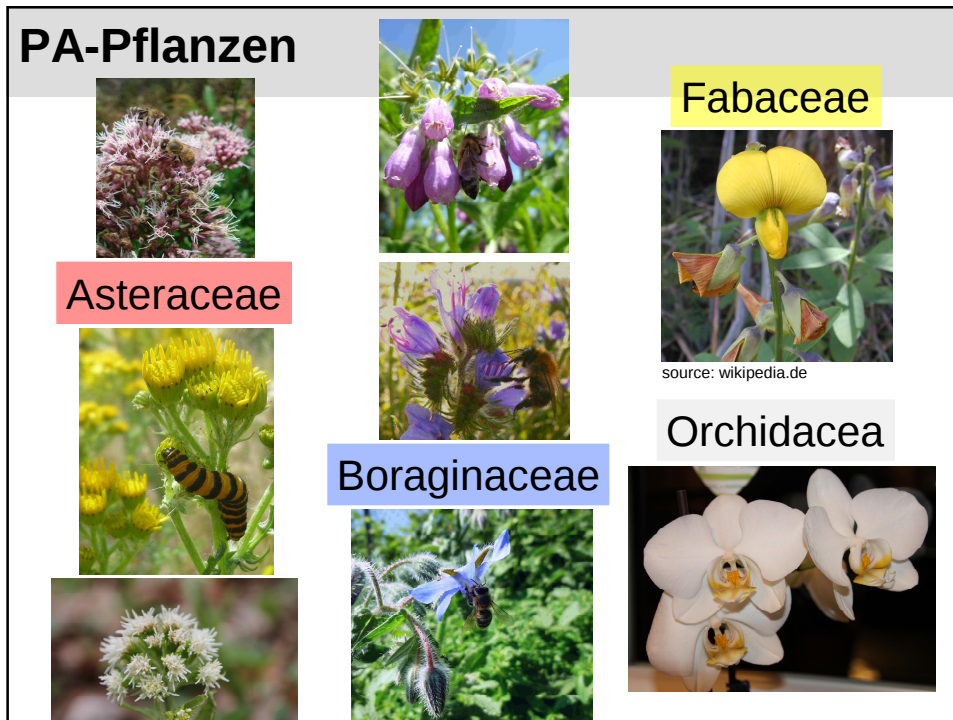


Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 2



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig



Struktur Matrix

Ca. 600+ Strukturen in mehr als 600 Pflanzen

Senecionin Typ
(~ 100 Strukturen)

necic acid
necine base

Monocrotalin Typ
(~ 30 Strukturen)

Otonecin Typ
(~ 20 Strukturen)

Triangularin Typ
(~ 50 Strukturen)

Lycopsamin Typ
(~ 100 Strukturen)

Supinin Typ
(~ 15 Strukturen)

Tertiäres PA

PANO

Technische Universität Braunschweig

Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 4

Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

PA-Problematik

- Toxische pflanzliche Sekundärmetabolite
- Akute Toxizität: bei mg/kg KG über Tage/Wochen → Lebertoxizität
- **Chronische Toxizität: Kanzerogen, Mutagen, Embryotoxizität**



- **Risikobewertung durch EFSA (2011): 0.007 µg/kg KG pro Tag**
- **PhytopharmakaVO (Deutschland, 1992):** 1 µg pro Tagesdosis (intern; < 6 wk)
0.1 µg pro Tagesdosis (intern; > 6 wk)
Warnhinweis: Nicht für Schwangere und Stillende
- **Raffiniertes Echium-Öl:** nach der Novel Food Verordnung max. 4 µg PAs/kg Öl



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 5



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

PA in Lebensmitteln

- *Honig (ab 2004)*
- *Pollenprodukte (ab 2008)*
- *Honighaltige Lebensmittel (2011)*
- *Salate (2007)*
- *Medizinischer Honig (2011)*
- *Tierische Lebensmittel (Milch, Eier, Fleisch) (2000, 2011)*
- *Futtermittel (2011)*
- **Tee/Kräutertee (BfR, 2013)**
- *Küchenkräuter / „Frankfurter Grüne Soße“ (2013)*
- *Foodsupplements (Boraginaceae-Öl-Produkte) (2014)*



Technische
Universität
Braunschweig

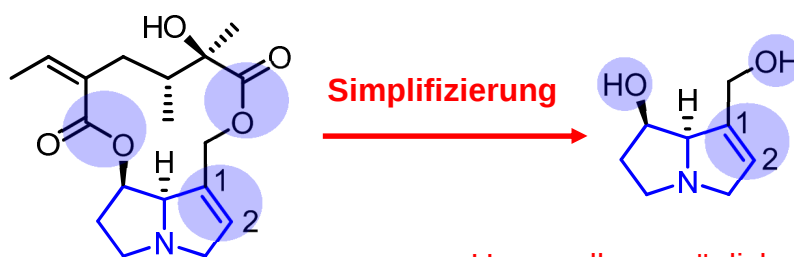
Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 6



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Summenparameter-Ansatz

Key-features für Genotoxizität
1,2-Doppelbindung



Umwandlung möglichst aller
1,2-ungesättigter PAs
in eine gemeinsame
Grundstruktur.



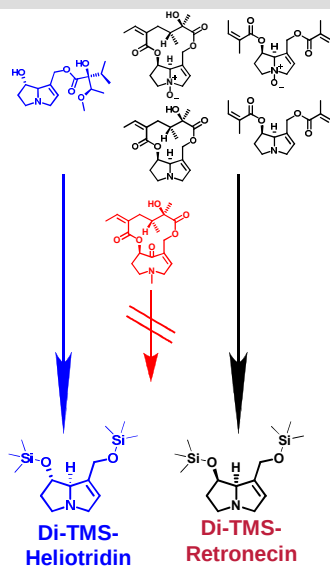
Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 7



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

GC-MS Summenparameter Methode



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 8



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

GC-MS Methode für pflanzliche Matrix

- Honig / Pollen
- PA-Pflanzen
- PA-Spurenanalytik in pflanzlicher Matrix



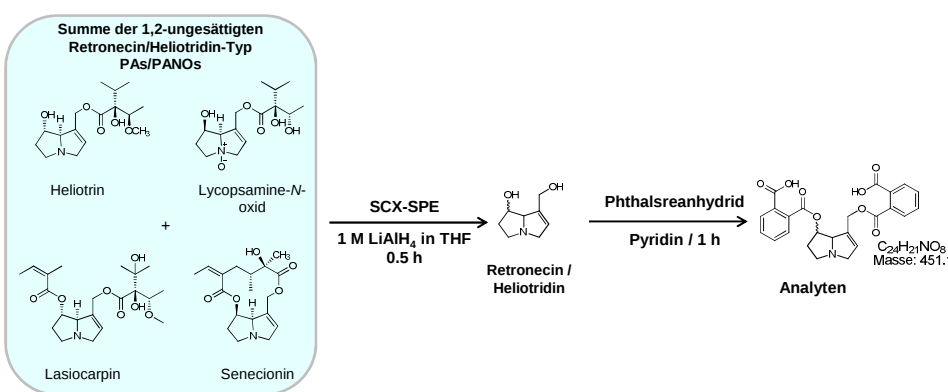
Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 9



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Überblick über die HPLC-ESI-MS/MS Methode



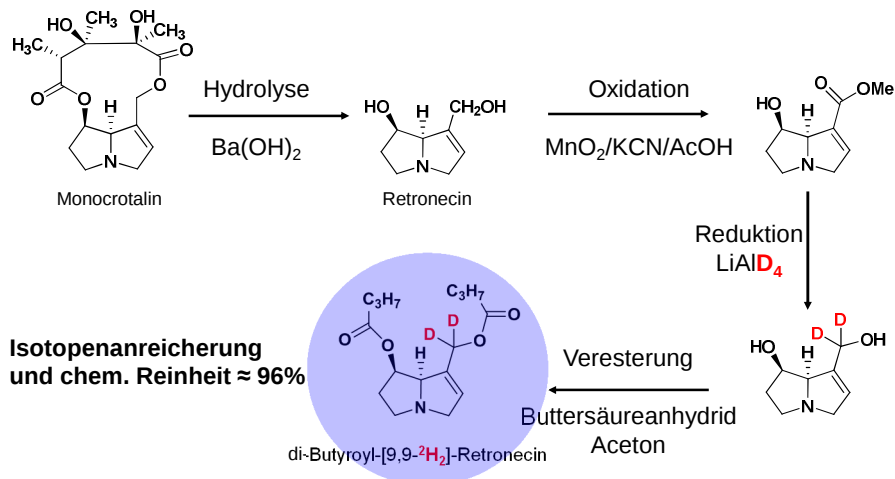
Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 10

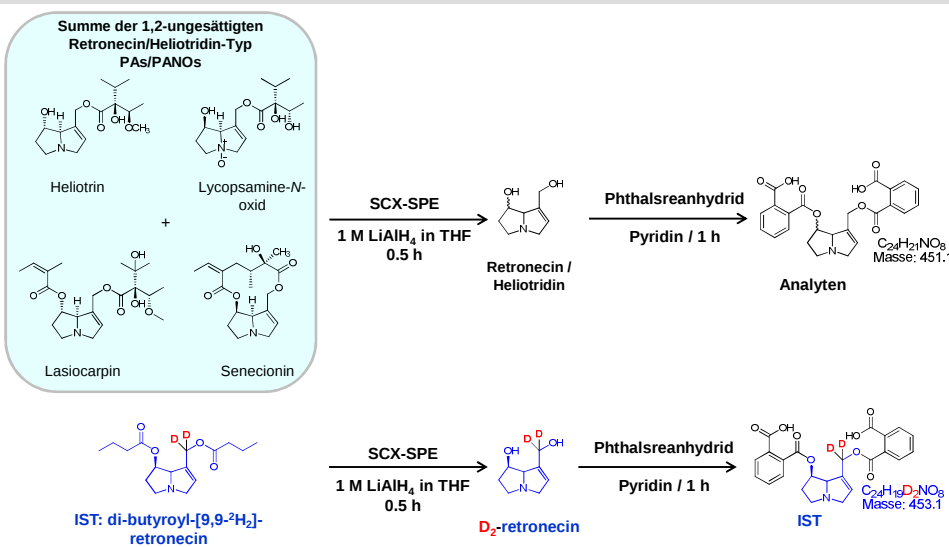


Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

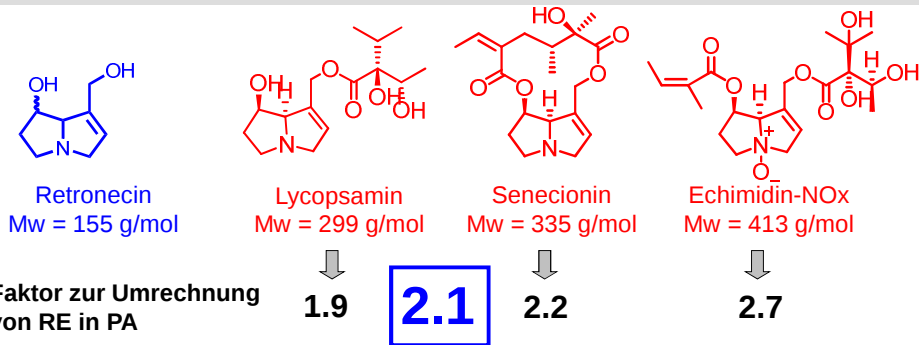
Entwicklung HPLC-ESI-MS/MS Methode deutrierter interner Standard



Überblick über die HPLC-ESI-MS/MS Methode



Berechnung der PA-Gehalte: RE-Äquivalente



Umrechnung von Einzel-PA-Bestimmung in Summenparameter RE

$$\text{Konzentration in RE} = \frac{\text{Mw Retronecin}}{\text{Mw PA}} * \text{Konzentration PA}$$

PAs in Tee für Babies, Schwangere und Stillende



Proben-Sampling



insgesamt
45 Proben dieser Kategorie

Supermärkte, Drogeriemärkte
Apotheken (Fertigware)

4 Bundesländer +
WWN

Oktober – Dezember 2013



Technische
Universität
Braunschweig

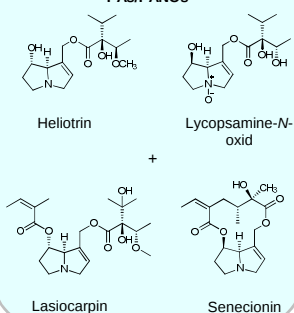
Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 15



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

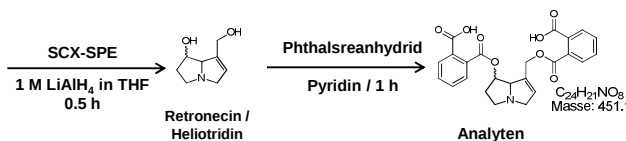
Analytik:

Summe der 1,2-ungesättigten
Retronecin/Heliotridin-Typ
PAs/PANOs



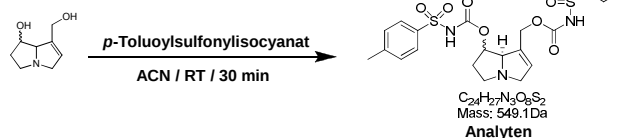
A)

60%



B)

40%



Technische
Universität
Braunschweig

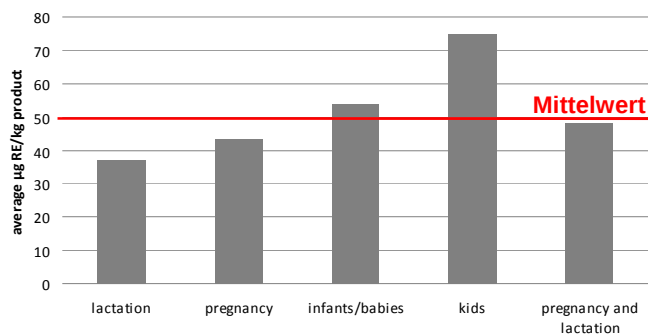
Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 16



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Ergebnisse:

- 38 von 44 Proben waren PA positiv (86%)
- PA-Gehalte von 0-391 $\mu\text{g RE/kg}$ (0-821 $\mu\text{g PA/kg}$)
- Mittelwert 50 $\mu\text{g RE/kg}$ (105 $\mu\text{g PA/kg}$)



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 17



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Ergebnisse: Bewertung

	EFSA Empfehlung 2011		PhytopharmakaVO Deutschland 1992		
	EFSA ^a adult 70 kg <i>calc. dose</i>	EFSA ^a infant 5 kg <i>calc. dose</i>	Regulation ^b < 6 wk ^d <i>calc. dose</i>	Regulation ^b > 6 wk ^d <i>calc. dose</i>	Regulation ^b preg./ lact. <i>calc. dose</i>
Herbal tea consumption cups (g)/day					
1 (2)	0.42 ^d 0.21 ^e	0.04 ^d 0.21 ^e	1.0 ^d 0.21 ^e	0.1 ^d 0.21 ^e	0 ^d 0.21 ^e
2 (4)	0.42 ^d 0.42 ^e	0.04 ^d 0.42 ^e	1.0 ^d 0.42 ^e	0.1 ^d 0.42 ^e	0 ^d 0.42 ^e
5 (10)	0.42 ^d 1.05 ^e	0.04 ^d 1.05 ^e	1.0 ^d 1.05 ^e	0.1 ^d 1.05 ^e	0 ^d 1.05 ^e

^e (Werte umgerechnet in $\mu\text{g PA/kg}$)

- 11 von 15 Szenarien würden zuviel PA enthalten
- viele Szenarien der Zielgruppen Babies, Schwangere, Stillende



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LChG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 18



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Ergebnisse: Bio / Konventionell

- 17 der Produkte waren Bio-Produkte (39%)

88% PA-positiv

Mittelwert 37 µg RE/kg

- 27 der Produkte waren Konventionelle-Produkte (61%)

85% PA-positiv

Mittelwert 58 µg RE/kg



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 19



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Interpretation der Ergebnisse:

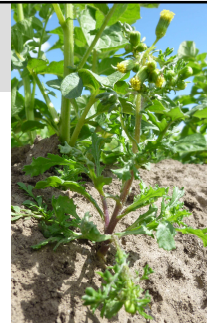
• Quelle der PA in den Produkten?

- Kontamination durch mitgeerntete Unkräuter? Welche?
- Teedrogen 70 – 80% ausländischer Herkunft
- Bio/Konventionell
- Anis/Fenchel/Kümmel? Früchte

• Abgrenzung Lebensmittel/Phytopharmaka

- Monographien und Fixe Kombinationen (EAB und StZFAM)
- (Soft) Health Claims
 - Unterstützung der Milchbildung / Magenfreundlich /
 - wohltuend beruhigend auf Magen und Darm /
 - Verdauungsfördernde Wirkung auf Magen und Darm
- PZN Nummer aber keine Zul. Nr.

• Verbrauchererwartung



Senecio vulgaris



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 20



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Dank



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig



LGL Nordbayern



Inga Mädge

Vielen Dank für's Zuhören



Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 21



Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

Otonecin-Typ PAs

EFSA Report 2011

- **Senkirkin in Honig**

3% der Honige enthielten Senkirkin (n = 14 604) aber weniger als 2 µg/kg (99th Percentile; LOD = 0.5 µg/kg).

- **Senkirkin in Viehfutter**

sporadisch (n=312) und dann weniger als 5 µg/kg (99th Percentile; LOD= 4.5 µg/kg).

- Alle Proben die Senkirkin enthalten haben i.d.R. sehr viel größere Mengen an Senecionin etc.



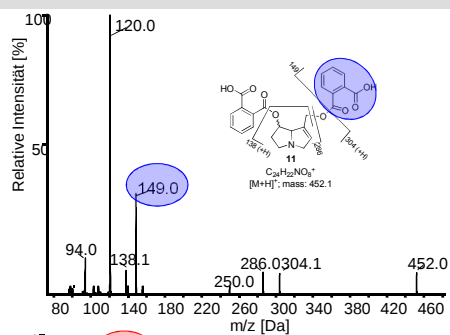
Technische
Universität
Braunschweig

Regionalverband Nord, LCHG, Hamburg, 25.03.2014 / Till Beuerle / Seite 22

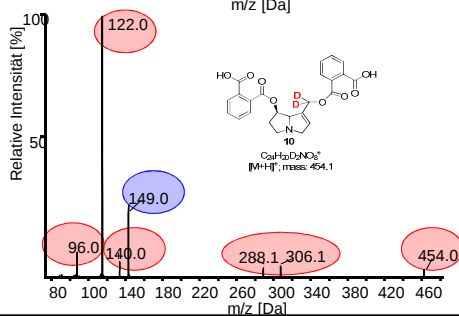


Institut für Pharmazeutische Biologie
pharmazie in braunschweig

ESI-EPI-MS/MS Daten

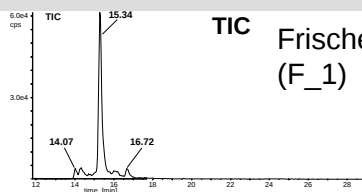


452 → 94
452 → 120
 452 → 149

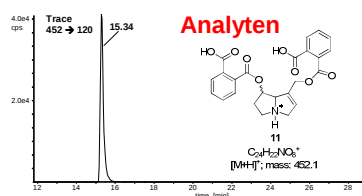


454 → 96
454 → 122
 454 → 149

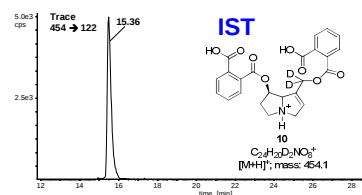
Chromatogramme: Kräutermischung - positiv



TIC Frische Kräuter für "Frankfurter Grüne Soße" (F_1)



Analyten 452 → 120



IST 454 → 122

